



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**O PAPEL DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA NA  
CARCINOGENÉSE HUMANA**

Trabalho submetido por  
**Maria Rita Cardoso Rodrigues**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Outubro de 2014**







# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **O PAPEL DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA NA CARCINOGENÉSE HUMANA**

Trabalho submetido por  
**Maria Rita Cardoso Rodrigues**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutora Ana Clara Ribeiro**

**Outubro de 2014**





## **Agradecimentos**

A realização desta tese de mestrado não teria sido possível sem a colaboração e contributo, de forma directa ou indirecta, de várias pessoas. A estas gostaria de exprimir os meus sinceros agradecimentos e reconhecimento:

À minha família, em especial aos meus pais e aos meus irmãos, pelo apoio e compreensão inestimáveis, dedicação, encorajamento e amor incondicional proporcionando-me as condições e oportunidades para que chegasse até aqui.

À Professora Doutora Ana Clara Ribeiro pela disponibilidade e simpatia demonstradas, pela revisão crítica do texto, esclarecimentos, opiniões e sugestões relevantes efectuadas ao longo da orientação.

Aos meus professores pela partilha de conhecimentos, pelo acompanhamento, dedicação e simpatia demonstrados ao longo de todo o meu percurso académico.

Aos meus amigos e colegas pela colaboração e espírito de entreajuda que me ajudou a concluir mais uma etapa, bem como, pela amizade e apoio que me ajudou a superar todas as adversidades encontradas no caminho.



## Resumo

Desde o início da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) que se tem verificado um aumento do risco de incidência de alguns cancros na população seropositiva. Esta elevada incidência está associada à imunossupressão causada pela infecção por VIH. A grande maioria dos cancros diagnosticados nesta população são o sarcoma de Kaposi e o linfoma não-Hodgkin sendo por isso considerados cancros directamente relacionados com o VIH, tal como o cancro do colo do útero. A introdução da terapia antirretroviral de alta eficácia (HAART) em meados de 1996 melhorou muito o sistema imunitário das pessoas seropositivas, reduzindo a morbilidade e mortalidade causada pela infecção por VIH com consequente redução da incidência dos cancros definidos como directamente relacionados com o VIH. No entanto, tem-se verificado um grande aumento da incidência de outros cancros definidos como não directamente relacionados com o VIH, principalmente o cancro do pulmão, linfoma de Hodgkin e o cancro anal. A incidência crescente destes cancros está relacionada com o aumento da esperança média de vida atribuída a esta terapia juntamente com alguns factores de risco que promovem o desenvolvimento de cancro como o tabaco, o álcool e a coinfeção com outros vírus como o vírus do papiloma humano (VPH) e o vírus da hepatite B (VHB) ou hepatite C (VHC).

Tornou-se urgente a elaboração de estudos abrangentes com terapias viáveis para os indivíduos com as duas situações.

**Palavras-chave:** VIH, Cancros directamente relacionados com o VIH, Cancros não directamente relacionados com o VIH, HAART



## **Abstract**

Since the beginning of the infection with the human immunodeficiency virus (HIV) has been an increased risk of incidence of some cancers in HIV-infected population and this high incidence is associated with immunosuppression caused by HIV infection. The great majority of cancers diagnosed in this population are Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin lymphoma that were considered directly related to HIV, such as cancer of the cervix. The introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) in mid-1996 greatly improved the immune system of HIV-infected people and reduced morbidity and mortality caused by HIV infection with consequent reduction of the incidence of cancers defined as directly related to HIV. However, there has been a large increase of the incidence of other cancers defined as not directly related to HIV, particularly lung cancer, Hodgkin's lymphoma and anal cancer. The growth of these cancers is associated with increased life expectancy assigned to this therapy and with certain risk factors which promote the development of cancer as tobacco, alcohol and coinfection with other viruses such as human papilloma virus (HPV) and hepatitis B virus (HBV) or hepatitis C virus (HCV).

Became urgent the elaboration of comprehensive studies with viable therapies for individuals with both situations.

**Key-Words:** HIV, cancers directly related to HIV, cancers not directly related to HIV, HAART



|                                                            |    |
|------------------------------------------------------------|----|
| <b>Índice de Figuras</b> .....                             | 11 |
| <b>Índice de Tabelas</b> .....                             | 11 |
| <b>Lista de Abreviaturas</b> .....                         | 13 |
| <b>1. Introdução</b> .....                                 | 15 |
| 1.1. Cancro .....                                          | 15 |
| 1.2. Vírus da Imunodeficiência Humana .....                | 15 |
| <b>2. Cancro e sua epidemiologia</b> .....                 | 17 |
| <b>3. Vírus da Imunodeficiência Humana</b> .....           | 25 |
| <b>4. O VIH e o cancro</b> .....                           | 27 |
| 4.1. Cancros directamente relacionados com o VIH .....     | 31 |
| 4.1.1. Sarcoma de Kaposi .....                             | 31 |
| 4.1.2. Linfoma não-Hodgkin .....                           | 35 |
| 4.1.3. Cancro do colo do útero .....                       | 41 |
| 4.2. Cancros não directamente relacionados com o VIH ..... | 43 |
| 4.2.1. Cancro do pulmão .....                              | 52 |
| 4.2.2. Linfoma de Hodgkin .....                            | 53 |
| 4.2.3. Cancro anal .....                                   | 55 |
| 4.2.4. Cancro testicular .....                             | 57 |
| 4.2.5. Cancro da próstata .....                            | 57 |
| 4.2.6. Cancros do tracto hepatobiliar .....                | 58 |
| 4.2.7. Carcinoma das células escamosas da conjuntiva ..... | 59 |
| <b>5. Factores e grupos de risco</b> .....                 | 61 |
| <b>6. Prevenção e diagnóstico</b> .....                    | 63 |
| <b>7. Terapia antirretroviral de alta eficácia</b> .....   | 65 |
| 7.1. Impacto no tratamento do cancro .....                 | 69 |
| <b>8. Conclusão</b> .....                                  | 71 |
| <b>Bibliografia</b> .....                                  | 73 |



## Índice de Figuras

|                                                                                                      |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1.</b> Mecanismos implicados no desenvolvimento de cancros em pessoas com VIH ou SIDA..... | 29 |
| <b>Figura 2.</b> Incidência do Sarcoma de Kaposi em indivíduos com VIH nos Estados Unidos.. ..       | 32 |
| <b>Figura 3.</b> Incidência do linfoma não-Hodgkin em indivíduos com VIH nos Estados Unidos. ....    | 37 |

## Índice de Tabelas

|                                                                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1.</b> Reacções adversas de agentes utilizados na terapia antiretroviral altamente activa semelhantes a reacções adversas da quimioterapia ..... | 70 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|



## **Lista de Abreviaturas**

**ADN** – Ácido Desoxirribonucleico

**ARN** – Ácido Ribonucleico

**HAART** – Terapia antirretroviral de alta eficácia

**SIDA** – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

**VHB** – Vírus da Hepatite B

**VHC** – Vírus da Hepatite C

**VHH-8** – Vírus do Herpes Humano 8

**VIH** – Vírus da Imunodeficiência Humana

**VPH** – Vírus do Papiloma Humano



## 1. Introdução

### 1.1. Cancro

O cancro ou neoplasia maligna ocorre quando há um crescimento anormal e descontrolado de células que podem invadir tecidos e outros órgãos com transformação celular passando a ser chamadas de células malignas ou células cancerosas. O modo como as células sofrem esta transformação é influenciado por alguns agentes ditos carcinogêneos, nomeadamente as radiações ultravioletas, o tabaco, entre outros. Os cancros têm diferentes causas e formas de evolução, sendo distinguidos entre si de acordo com estas características e também com o local onde se manifestam.

O diagnóstico de um cancro é normalmente feito através de uma biópsia que permite determinar e classificar o tipo de tumor maligno e as suas características. Conforme o tipo de células envolvidas no cancro estes podem ser carcinomas se as células forem células epiteliais, sarcomas se as células forem as do tecido conectivo, leucemia se as células cancerosas circularem no sangue, sendo chamado de cancro do sangue, ou linfoma se as células afectadas forem os linfócitos, sendo o cancro um cancro no sistema linfático (Portal da Saúde, 2005).

O cancro é a maior causa de morte nos países desenvolvidos e a segunda nos países em desenvolvimento. O aumento da incidência de cancro deve-se ao aumento da esperança média de vida, bem como ao aumento de factores de riscos devido a escolhas de estilos de vida prejudiciais (Jemal, Bray, Center, Ferlay, Ward e Forman, 2011), como fumar, dietas desequilibradas e relações sexuais desprotegidas e ainda, devido a factores de risco genéticos (Jemal, Center, DeSantis e Ward, 2010).

### 1.2. Vírus da Imunodeficiência Humana

Em 1981 surgiu a maior doença infecciosa conhecida até então, a SIDA. Esta doença é provocada pela infecção por VIH e desde que surgiu tem-se espalhado por todo o mundo, sendo mais comum na África Subsariana (Fauci, 2003; Gopal, Achenbach, Yanik, Dittmer, Eron e Engels, 2014). Quando a doença despoletou, vários estudos foram efectuados para que se pudesse entendê-la melhor e em 1983 identificou-se o agente infeccioso da SIDA, o VIH. Este é um retrovírus transmitido por relações

sexuais ou pelo sangue e que a maioria dos indivíduos afectados estavam imunodeprimidos, tendo um défice da imunidade mediada por células que resulta de uma diminuição acentuada das células T CD4<sup>+</sup> em circulação e portanto, a capacidade de defesa em relação a muitas doenças é praticamente nula (Ajita, Rajeev e Sweta, 2009; Fauci, 2003; Portal da Saúde, 2012).

Esta tese foi elaborada no sentido de avaliar e compreender qual o papel do VIH e de que modo influencia a carcinogénese humana. Para tal utilizou-se 93 artigos desde 1996 a 2014 retirados de diversas bases de dados como o PubMed e o B-on.

## 2. Cancro e sua epidemiologia

A incidência de cancro na Europa tem aumentado ao longo dos anos. Em 2006 foi estimado o diagnóstico de mais de 3 milhões de casos de cancro e cerca de 1,7 milhões de mortes devido ao mesmo. O cancro mais comumente diagnosticado nas mulheres é o cancro da mama, seguido pelo cancro colo-rectal e pelo cancro do colo do útero. Nos homens, o cancro mais diagnosticado é o cancro da próstata seguido do cancro do pulmão e do cancro colo-rectal. O cancro do pulmão é o cancro que mais mortes provoca nos homens anualmente na Europa, correspondendo a 1/5 de todas as mortes, procedido pelo cancro colo-rectal e pelo cancro da próstata. Nas mulheres, o cancro com maior mortalidade é o cancro da mama, seguido do cancro colo-rectal e do cancro do pulmão (Ferlay, Autier, Boniol, Heanue, Colombet e Boyle, 2007). Em 2008 o número estimado de ocorrência de cancro aumentou para mais de 12 milhões e o número de mortes para mais de 7 milhões, sendo a maior parte nos países em desenvolvimento (Jemal et al., 2011, 2010). Tal facto dá-se pois nestes países os cancros tendem a ser diagnosticados numa fase mais avançada e o acesso a terapias adequadas é mais escasso. O cancro mais comum nas mulheres continua a ser o cancro da mama enquanto que nos homens passou a ser o cancro do pulmão, sendo estes a maior causa de morte, excepto nos países desenvolvidos em que o cancro mais diagnosticado nos homens continua a ser o da próstata (Jemal et al., 2011).

A incidência dos diferentes tipos de cancros é influenciada por certos factores de risco, nomeadamente o fumar no cancro do pulmão e a dieta, o sedentarismo e a obesidade no cancro colo-rectal (Ferlay et al., 2007).

O cancro da mama é responsável por 23% de todos os cancros diagnosticados e por 14% das mortes devido a cancros (Jemal et al., 2011), sendo a sua incidência três vezes mais comum nos países desenvolvidos do que nos em desenvolvimento. Em Portugal, os registos de 2000 apontam para 75 casos por cada 100000 habitantes e uma mortalidade de 27 casos por 100000 habitantes (Rodrigues, 2002). A sua grande incidência nas mulheres deve-se principalmente ao aparecimento precoce da menstruação, à redução do número de gravidezes e às gravidezes mais tardias, ao início mais tardio da menopausa bem como à utilização de terapia hormonal na mesma e ainda ao aumento de mamografias que permitiu o aumento da sua detecção (Jemal et al.,

2010; Rodrigues, 2002). A melhor maneira de reduzir a sua incidência e as mortes por ele causadas é cuidando da saúde, fazendo actividade física, não ingerindo grandes quantidades de álcool nem alimentos com muitas calorias (Jemal et al., 2011, 2010).

O cancro colo-rectal em 2008, foi diagnosticado em mais de 1 milhão de pessoas e foi responsável por mais de meio milhão de mortes (Jemal et al., 2011, 2010). Em Portugal é a principal causa de morte por cancro tendo-se registado em 2005 3319 mortes por este (Mendes, 2008). Os factores de risco associados a este cancro são, para além de alterações genéticas, fumar, sedentarismo, obesidade, o consumo excessivo de álcool e ainda os maus hábitos alimentares como o consumo exagerado de carne vermelha e comida processada (Jemal et al., 2011; Mendes, 2008).

Em 2008, o cancro do pulmão foi o cancro mais diagnosticado bem como o responsável por mais mortes associadas a cancro, foi responsável por 13% do total de todos os cancros e a 18% de todas as mortes. (Jemal et al., 2011, 2010), mais propriamente 1,61 milhões de novos casos e 1,38 milhões de mortes (Hespanhol et al., 2013). Nos homens é a maior causa de morte por cancro e nas mulheres a segunda (Jemal et al., 2010). Em Portugal o cancro do pulmão é normalmente menos frequente do que nos restantes países da Europa embora seja o cancro que mais mortes provoca no sexo masculino e se tenha vindo a verificar um aumento das taxas de mortalidade ao longo dos anos, principalmente nas mulheres (Alves, Bastos e Lunet, 2009; Hespanhol et al., 2013).

O consumo de tabaco, bem como a exposição a poluição ambiental, nomeadamente a produtos cancerígenos aumentam a incidência deste cancro (Jemal et al., 2011) bem como contribuem para o elevado número de mortes por este. O tabaco é responsável por 70 a 92% das mortes por cancro do pulmão (Alves et al., 2009).

O cancro da próstata é o segundo cancro mais frequentemente diagnosticado e a sexta causa de morte por cancro nos homens, sendo responsável por uma em cada dez mortes nos países desenvolvidos (Jemal et al., 2011; P. Nunes, Pimentel, Pina e Rolo, 2010). Em 2008, a incidência do cancro da próstata correspondeu a 14% do total de cancros diagnosticados e a 6% de todas as mortes devido aos mesmos (Jemal et al., 2010). Em Portugal estima-se que haja cerca de 4000 novos casos de cancros da

próstata por ano e mais de 1000 mortes, sendo considerado a segunda causa de morte por cancros no nosso país depois do cancro do pulmão (P. Nunes et al., 2010).

Os indivíduos de raça negra, os indivíduos com história de cancro na família, indivíduos com uma idade mais avançada, com uma dieta desequilibrada com consumo excessivo de gorduras animais e falta de frutas e legumes, falta de actividade física e que sofrem de obesidade têm maior risco de desenvolver cancro da próstata (Jemal et al., 2011, 2010; Medeiros, Menezes e Napoleão, 2011).

O cancro do estômago foi diagnosticado em quase 1 milhão de pessoas em 2008 e levou à morte de mais de 700 000 (8% e 10% do total de casos e mortes, respectivamente) (Jemal et al., 2011). Em Portugal, é a terceira neoplasia mais frequente com uma incidência anual de cerca de 26,7 casos por 100000 pessoas (Cunha e Areias, 2010). Apesar dos elevados números ainda observados, a sua incidência tem vindo a baixar ao longo dos anos sendo esta redução principalmente devida ao aumento do consumo de frutos e vegetais frescos e à redução da utilização do sal como modo de conservação, bem como do consumo de comida salgada, em conservas e com elevada concentração de nitrosaminas ou nitrosamidas e ainda à redução da infecção crónica por *Helicobacter pylori* (Britto, 1997; Jemal et al., 2011), no entanto, esta continua muito elevada. Nos países desenvolvidos, como é o caso de Portugal, 20 a 30% dos indivíduos aos 20 anos estão infectados por esta bactéria e especificamente em Portugal a partir dos 50 anos aproximadamente 80% dos portugueses estão infectados. A erradicação da *Helicobacter pylori* contribuiu muito para diminuição da infecção por esta e consequentemente dos problemas por ela causada como é o caso do cancro do estômago (Cunha e Areias, 2010).

O carcinoma hepatocelular é o tipo histológico de cancro do fígado mais diagnosticado mundialmente. Nos homens, é o quinto cancro mais diagnosticado e o segundo nas causas de morte por cancro, nas mulheres é o sétimo mais diagnosticado e o sexto nas causas de morte. Em 2008, foram diagnosticados mais de 700000 casos e quase 700000 mortes devido ao mesmo (Gomes, Priolli, Tralhão e Botelho, 2013; Jemal et al., 2011, 2010). Em Portugal a sua taxa de incidência é relativamente baixa comparativamente a outros cancros, sendo responsável por 1,1% de todos os cancros diagnosticados e por 2% da mortalidade devido a cancros. Em 2011 faleceram quase

1000 portugueses por cancro do fígado e das vias biliares intra-hepáticas, registando-se um aumento do número de mortes relativamente ao ano anterior (Gomes et al., 2013).

Os factores de risco associados ao cancro do fígado são principalmente a infecção pelo VHB ou VHC, a cirrose hepática, o excessivo consumo de álcool, a doença do fígado gordo associada a obesidade e ainda o consumo de tabaco, bem como ser do sexo masculino e a idade avançada (Jemal et al., 2011, 2010; Velosa, 2011).

O cancro do colo do útero é o terceiro cancro mais diagnosticado nas mulheres e a quarta maior causa de morte por cancro no mundo, sendo responsável por 9% de todos os cancros diagnosticados e por 8% das mortes, estimando-se que em 2008 foi responsável por 529828 novos casos e por 275128 mortes por cancro (Colombo et al., 2012; Jemal et al., 2011, 2010). Dados de 2008 relativamente a Portugal indicam que o cancro do colo do útero foi diagnosticado em quase 1000 mulheres e levou à morte de aproximadamente 350 (Correia, 2011).

O VPH, principalmente os tipos 16 e o 18 (tipos mais comuns de causar infecções e presentes em 70% dos cancros do colo do útero diagnosticados), factores imunológicos e genéticos, ter relações sexuais com múltiplos parceiros, ter a primeira relação sexual muito cedo, o uso prolongado de contraceptivos orais, ser imunodeprimido e o consumo de tabaco são factores de risco associados a este cancro (Anjos, Vasconcelos, Franco, Almeida e Pinheiro, 2010; Jemal et al., 2010). A detecção por meio de aparelhos adequados como o teste do papanicolau capaz de detectar estados pré-cancerígenos ou estados iniciais de cancro bem como a vacinação para o VPH contribuem para a diminuição da incidência deste cancro e por este motivo a incidência do mesmo é maior em países em desenvolvimento onde estes aparelhos e as vacinas são escassos (Correia, 2011; Jemal et al., 2011, 2010).

O cancro do esófago é o oitavo cancro mais comumente diagnosticado e a sexta causa de morte por cancro mundialmente (Souto-de-Moura e Pinto-de-Sousa, 2014). Em 2008, foi responsável por mais de 400 000 novos casos de cancro ocorrendo mais de 400 000 mortes devido ao mesmo (Jemal et al., 2011, 2010). Em Portugal, no mesmo ano, foi responsável por 634 novos casos de cancro e por 607 mortes devido ao mesmo (Souto-de-Moura e Pinto-de-Sousa, 2014), correspondendo a 1,44% de todos os cancros a nível nacional. Os dois tipos mais comuns de cancro do esófago são o carcinoma pavimento-celular e o adenocarcinoma (Gonçalves, 2007).

Os factores de risco associados ao carcinoma pavimento-celular são uma nutrição desequilibrada, com baixo consumo de frutas e vegetais e a ingestão de bebidas a temperaturas elevadas, bem como o consumo de tabaco e de álcool em excesso. Os factores de risco para o adenocarcinoma são o excesso de peso e a obesidade, o refluxo gastroesofágico crónico e o consumo de tabaco (Gonçalves, 2007; Jemal et al., 2011, 2010).

O cancro da bexiga teve uma incidência de cerca de 386 000 novos casos em 2008 e houve aproximadamente 150 000 mortes por ele causadas (Jemal et al., 2011), sendo a taxa de incidência estimada em 9 casos por cada 100000 homens e 2 casos por cada 100000 mulheres. É considerado o cancro mais comum do tracto urinário e é o oitavo cancro mais usual nos homens enquanto que, nas mulheres se encontra em decimo sétimo (Babjuk et al., 2013). Em Portugal, é responsável por 3,7% das mortes por cancro nos homens e por 1,8% nas mulheres (Instituto Nacional de Estatística, 2003).

Os factores de risco associados a este cancro variam conforme os locais de incidência, em países em desenvolvimento o maior factor de risco é a infecção crónica por *Schistosoma hematobium*, nos países desenvolvidos o maior factor de risco é o tabaco (Jemal et al., 2011), outros factores de risco associados a este cancro são ainda a exposição a radiação ionizante e a exposição a aminas aromáticas, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e hidrocarbonetos clorados (Babjuk et al., 2013).

O linfoma não-Hodgkin foi responsável por cerca de 355 900 novos casos e por 191 400 mortes em 2008 (Jemal et al., 2011). É considerado o sexto cancro mais comum em todo o mundo tendo a sua incidência aumentado cerca de 4% por ano desde 1980 (Trindade et al., 2011). Em Portugal, estima-se que o número de novos casos de linfoma não-Hodgkin por ano ronde os 620 nos homens e os 530 nas mulheres e o número de mortes anuais seja aproximadamente 280 e 260 nos homens e mulheres, respectivamente (Braga et al., 2010).

A incidência de alguns tipos de linfoma não-Hodgkin está associada à infecção pelo VIH, mais propriamente à síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), por este motivo a incidência deste cancro que até ao início dos anos 90 tinha vindo a subir começou a descer a partir de meados dos anos 90 devido ao sucesso das terapias antirretrovirais e consequentemente à redução desta síndrome (Jemal et al., 2011).

Evidências têm sido levantadas no que diz respeito a uma associação entre o vírus Epstein-Barr e o linfoma não-Hodgkin (Ribeiro-Silva e Zucoloto, 2003) e crê-se ainda que o VHC tenha um papel na incidência do linfoma não-Hodgkin (J. Nunes, Marinho, Raposo e Veloso, 2010).

O número de casos de cancro do lábio e da cavidade oral diagnosticados em 2008 foi superior a 263 000 e o número de mortes foi de cerca de 128 000 (Jemal et al., 2011). Em Portugal, no mesmo ano, a incidência do cancro do lábio e da cavidade oral foi de 5,8 por 100000 habitantes, sendo esta incidência maior em homens. A mortalidade foi de 1,4%, correspondendo 80% a homens (GLOBOCAN *Database*, 2008).

Os factores de risco mais comumente associados a este cancro são o tabaco e o álcool (Jalisi, 2005) e ainda as infecções pelo VPH que se pensa estarem ligadas ao sexo oral desprotegido (Castro, Neto, Scala e Scala, 2004).

O carcinoma da nasofaringe é mais comum em certas áreas do globo como os países asiáticos, mais propriamente a China e o restante sudeste da Ásia, onde se registam cerca de 80% de todos os casos de cancros da nasofaringe mundialmente (Breda, Catarino, Azevedo, Monteiro e Medeiros, 2010). Em 2008, foi responsável por mais de 84 000 novos casos e de cerca de 51 600 mortes mundialmente (Jemal et al., 2011), em Portugal foram registados 110 novos casos, a maioria deles em homens e a mortalidade foi de 50% sendo mais comum também em homens (GLOBOCAN *Database*, 2008).

O vírus Epstein-Barr parece ter influência na incidência deste cancro, à semelhança de outros factores de risco como factores ambientais e genéticos e ainda o consumo de alguns alimentos como o peixe conservado em sal e as comidas que são ricas em compostos nitrosos e nitrosaminas voláteis (Breda et al., 2010; Jemal et al., 2011).

O sarcoma de Kaposi é um cancro diferente de todos os outros pois cresce em diversas áreas do corpo de uma só vez (Jemal et al., 2011). Este cancro é mais comum em indivíduos imunodeprimidos como os infectados com o VIH, tendo a sua incidência aumentado muito deste o aparecimento deste vírus, e os transplantados. Este cancro está ainda muito associado à infecção pelo vírus do herpes humano tipo 8 (VHH-8) (Koche,

Hohmann, Lima, Becker e Bonamigo, 2010). Por este motivo, a infecção concomitante com o VIH e o VHH-8, que aumenta o risco de contrair este cancro para mais de 1000 vezes, é actualmente o maior factor de risco para o desenvolvimento do sarcoma de Kaposi. Em 2008 foram registados cerca de 22000 novos casos de sarcomas de Kaposi em homens e 12000 em mulheres (Jemal et al., 2011).



### 3. **Vírus da Imunodeficiência Humana**

A epidemia por VIH e a doença por este causada, SIDA, deve-se essencialmente a dois tipos de VIH, o VIH-1 e o VIH-2, embora o VIH-1 seja responsável por 95% de todas as infecções por VIH. O VIH-1 pode ser dividido em 10 subtipos, de A a H e o J e K e algumas formas recombinantes (sendo o subtipo C responsável por cerca de metade de todas as infecções por VIH-1), que apresentam diferenças nos potenciais de transmissão e de patogénese e variam de local para local. A infecção por VIH-2 tinha inicialmente a sua distribuição restrita à África Ocidental (Mbulaiteye, Bhatia, Adebamowo e Saso, 2011), actualmente está disseminada pela região ocidental e central da África, América e Europa (Mertens e Low-Beer, 1996).

O grande problema associado à infecção por VIH é o facto do vírus depois de estabelecido não poder ser eliminado e uma vez que provoca uma redução da imunidade, aumenta a probabilidade de desenvolver outras doenças. Por este mesmo motivo, desde a descoberta da ligação do VIH à SIDA que se tem desenvolvido terapias antirretrovirais para o tratamento dos indivíduos infectados, com consequente diminuição da morbilidade e mortalidade associada à doença (Fauci, 2003).

O número de indivíduos infectados com VIH tem vindo a aumentar ao longo dos anos, embora o número de novos casos e a mortalidade pela doença por ele causada (SIDA) tenha vindo a diminuir (UNAIDS, 2013). Em 2003, já tinham sido infectadas 60 milhões de pessoas e 1/3 das mesmas acabou por falecer (Fauci, 2003), em 2006 o número de indivíduos a viver com VIH era de cerca de 39,5 milhões, tendo-se conhecido nesse ano 4,3 milhões de novos casos e tendo ocorrido a morte de 2,9 milhões (UNAIDS, 2006). Em 2008, o número de indivíduos a viver com VIH era de 33,4 milhões, sendo cerca de 16 milhões mulheres, tendo-se conhecido 2,7 milhões de novos casos e tendo falecido 2 milhões de pessoas devido à infecção (Denslow et al., 2011; UNAIDS, 2009).

O aumento da esperança média de vida entre pessoas com VIH associada à terapia antirretroviral disponível actualmente pode explicar o facto de o número de indivíduos com VIH estar a aumentar, sendo que este aumento provavelmente não dever-se-á a novos casos mas sim à diminuição das mortes de pessoas infectadas (Fauci, 2003; UNAIDS, 2013).

A HAART foi introduzida em meados de 1996 com o objectivo de reduzir a carga viral plasmática de ARN do VIH para níveis indetectáveis apresentando boa

eficácia terapêutica. Consiste na administração simultânea de inibidores de protéase e inibidores da transcriptase reversa (Colombrini, Lopes e Figueiredo, 2006).

O esquema inicial desta terapia é normalmente composto por três fármacos, 2 inibidores nucleósidos da transcriptase reversa associados a 1 inibidor de protéase ou a 1 inibidor não nucleósido da transcriptase reversa. Para que a HAART seja eficaz e seja responsável pelo mínimo de efeitos adversos possíveis é necessário uma boa adesão ao tratamento por parte do doente, bem como um estudo prévio do mesmo antes do início da terapia para que se elabore o melhor esquema terapêutico possível para cada doente (Vasconcelos et al., 2009).

#### 4. O VIH e o cancro

Os casos de cancro no mundo têm aumentado numa grande escala nos últimos 30 anos, este aumento acentuado tem sido associado ao aparecimento e propagação inquietante da epidemia por VIH (Engels, Pfeiffer, et al., 2006; Mbulaiteye et al., 2011). De facto, nos primeiros anos após o despoletar da epidemia, foi estimado que 36% das pessoas com VIH desenvolvem-se algum tipo de cancro no decorrer da infecção ou doença (Bower et al., 2003). Estima-se que o cancro contribui para cerca de um terço das mortes em indivíduos com VIH nos países desenvolvidos, crendo-se que, os diferentes subtipos de VIH-1, devido aos diferentes potenciais de transmissão e patogénese, podem estar associados ao risco de desenvolvimento de diferentes tipos de cancro (Mbulaiteye et al., 2011).

Muitos estudos têm vindo a comprovar esta ligação entre a infecção por VIH e o desenvolvimento de cancro, verificando um aumento do risco de desenvolver determinados cancros em pessoas com VIH, principalmente em pessoas com SIDA comparado com a população em geral (Agarwal e Agarwal, 2014; Biggar, Kirby, Atkinson, McNeel e Engels, 2004; Clifford et al., 2005; Frisch, Biggar, Engels e Goedert, 2001; Gopal et al., 2014; A. E. Grulich, Wan, Law, Coates e Kaldor, 1999; Hensel et al., 2011; International Collaboration on HIV and Cancer, 2000; Shiels, Pfeiffer, Gail, et al., 2011; Silverberg et al., 2011), por este motivo, em 1993 o centro para o controlo de doenças definiu as neoplasias associadas ao VIH como cancros directamente relacionados com o VIH e cancros não directamente relacionados com o VIH. Este centro definiu ainda que os cancros directamente relacionados com o VIH são o sarcoma de Kaposi, alguns tipos de linfoma não-Hodgkin, sendo estes considerados capazes de progredir a infecção por VIH e levar à doença (SIDA) e o cancro do colo do útero em mulheres (Agarwal e Agarwal, 2014; Barbaro e Barbarini, 2007; Biggar, Chaturvedi, Goedert e Engels, 2007; Biggar et al., 2004; Bonnet et al., 2009; Borges et al., 2013; Burke et al., 2004; Crum-Cianflone et al., 2009; Engels, Pfeiffer, et al., 2006; Engels et al., 2008; Gopal et al., 2014; A. E. Grulich et al., 1999; Hessol et al., 2004; Mbulaiteye et al., 2011; Shiels, Cole, Kirk e Poole, 2009). Os cancros não directamente relacionados com o VIH mais comumente encontrados diferem consoante regiões do globo, na Ásia são o do pulmão, o da mama, o carcinoma hepatocelular e o linfoma de Hodgkin, de um modo geral nas partes industrializadas do mundo os cancros que mais

comummente surgem são o cancro anal, o linfoma de Hodgkin e o cancro do pulmão (Agarwal e Agarwal, 2014; Frisch et al., 2001). Ultimamente tem-se utilizado também os termos relacionado com infecção, sendo os cancros mais comuns o cancro do pulmão, da próstata e o cancro colorectal e não relacionado com infecção, onde o linfoma não-Hodgkin, o cancro anal e o linfoma de Hodgkin são os mais representativos deste grupo, para categorizar as neoplasias em indivíduos infectados com VIH, embora esta definição tenha falhas pois em alguns cancros apenas alguns casos são causados por infecção (Borges et al., 2013; Gopal et al., 2014).

Uma das preocupações associadas ao aumento do risco de desenvolvimento de cancro é o facto de que este desenvolvimento, em pessoas infectadas com VIH, se dar em idades mais novas do que o habitual e aparecer num estado da doença mais avançado e com maior agressividade como foi detectado num estudo em Nova Orleães onde 81% das pessoas infectadas com VIH que apresentavam linfoma de Hodgkin manifestavam diagnósticos piores e com maior taxa de recaídas e noutro estudo demonstrou-se que o carcinoma hepatocelular em pessoas com VIH apresentavam um grau mais elevado de doença infiltrativa com uma cirrose mais avançada no diagnóstico e com prognósticos mais desfavoráveis, o que pode ser influenciado pelo facto da maioria da população com VIH ou SIDA ser pobre e ter falta de acessos a cuidados de saúde (Agarwal e Agarwal, 2014; Borges et al., 2013; Deeken et al., 2012; Schmidt, 2010). Num estudo realizado no Canada, a idade média de desenvolvimento de cancro do pulmão em pessoas com VIH era cerca de 27 anos, muito menor do que na população em geral (Agarwal e Agarwal, 2014).

Outra preocupação associada a este aumento de risco de cancro em pessoas com VIH é o cancro ser actualmente a principal causa de hospitalização e morte neste grupo de pessoas (Hensel et al., 2011).

Recentemente, detectou-se que a activação de vias inflamatórias e de coagulação pode também contribuir para o elevado risco de cancro em indivíduos infectados com VIH. Num estudo realizado observou-se que interrupções da HAART estavam associadas ao aumento da incidência de cancros por aumento dos níveis plasmáticos do dímero-D que é um produto de degradação da fibrina, bem como ao aumento da interleucina-6 que é uma citocina inflamatória que tem mostrado ser um componente importante dos mecanismos autócrinos e parácrinos que promovem o crescimento de

tumores sólidos estando envolvidos em todas as fases do desenvolvimento do mesmo, como a iniciação, promoção, progressão e metástase. A interleucina-6 impulsiona a produção de um marcador inflamatório, a proteína C reactiva. Normalmente, o risco elevado de desenvolvimento de cancro está associado a níveis elevados no plasma tanto da interleucina-6 como do dímero-D, embora níveis elevados de apenas interleucina-6 tenham sido associados a um risco de desenvolver cancro do pulmão. Por outro lado, níveis aumentados de proteína C reactiva no plasma mostraram estar ligados ao desenvolvimento também do cancro do pulmão, do cancro colo-rectal e ainda ao desenvolvimento de linfomas. Para além disto, estudos efectuados ao nível genético associaram um polimorfismo no gene da interleucina-6 com o cancro colo-rectal, cancro do colo do útero e cancro oral (Borges et al., 2013). À semelhança deste estudo, outros estudos realizados por Hensel et al. (2011) e Barbaro e Barbarini (2007) afirmaram que uma estimulação antigénica crónica e uma desregulação das citocinas bem como a produção de factores de crescimento e uma estimulação e proliferação das células B policlonais devido à infecção por VIH aumenta o risco de desenvolvimento de alguns cancros (Barbaro e Barbarini, 2007; Hensel et al., 2011).



**Figura 1.** Mecanismos implicados no desenvolvimento de cancros em pessoas com VIH ou SIDA.  
Adaptado de Barbaro e Barbarini (2007).

No seguimento do que já foi referido, outra possível explicação para o aumento da incidência de cancro em indivíduos com VIH é o facto da infecção por VIH estar associada à redução da imunidade mediada por células predominando as respostas humorais que se pensa serem pró-angiogénicas. A activação crónica do sistema imune relacionada com uma carga viral elevada tem mostrado estar associada à libertação de factores que inibem a apoptose suprimindo a proteína tumoral p53 como a proteína inflamatória de macrófagos criando assim um ambiente onde as células cancerígenas se podem desenvolver (Quatan, Nair, Harrowes e Hay, 2005).

Segundo alguns estudos efectuados tem-se vindo a estabelecer que o aumento do risco de desenvolver cancro em indivíduos com VIH é mais comum em cancros ligados a vírus oncogénicos como o VHH-8 que aumenta o risco de desenvolver sarcoma de Kaposi em cerca de 3640 vezes, o vírus Epstein-Barr em certos tipos do linfoma não-Hodgkin que aumenta o seu risco em aproximadamente 77 vezes, e o VPH no cancro do colo do útero que aumenta o risco da sua incidência em 6 vezes (cancros designados como cancros directamente relacionados com o VIH) e também no cancro anal, cancro vaginal e da vulva, cancro do pénis, cancro da nasofaringe, da orofaringe e da laringe. De facto, a maioria de todos os cancros do colo do útero é causada pela infecção pelo VPH, sendo os tipos oncogénicos 16 e 18 responsáveis por cerca de 70% desses cancros. Estima-se ainda que o vírus Epstein-Barr está presente em 20 a 50% de todos os linfomas de Hodgkin na população em geral e em 75 a 100% de todos estes cancros na população com VIH e ainda no cancro da orofaringe e o VHB e VHC no cancro do fígado, no entanto, outros cancros têm sido associados a um aumento da incidência em pessoas infectadas com o VIH, nomeadamente o cancro de pele, do pulmão, do lábio, da boca, da faringe, da traqueia e dos brônquios (Belhadj, Rasanathan, Denny e Broutet, 2013; Biggar et al., 2007; Bonnet et al., 2009; Chaturvedi, Madeleine, Biggar e Engels, 2009; Clifford et al., 2005; Deeken et al., 2012; Engels et al., 2008; Frisch et al., 2001; Hessol et al., 2004; Shiels et al., 2009; Shiels, Pfeiffer, Gail, et al., 2011).

Os diferentes vírus oncogénicos causam cancro por diferentes mecanismos. Alguns vírus como o vírus Epstein-Barr no linfoma não-Hodgkin causam cancro por transformação directa das células infectadas, enquanto que as infecções crónicas por hepatite B e hepatite C estão associadas ao aumento do risco do linfoma não-Hodgkin por mecanismos indirectos que provavelmente envolvem activação da imunidade crónica e estimulação das células B (Gopal et al., 2014).

O cancro do colo do útero e o cancro anal, à semelhança do linfoma não-Hodgkin e linfoma de Hodgkin, estão em categorias diferentes segundo a definição do centro de controlo de doenças, embora ambos evoluam através de lesões precursoras definidas e sejam quase sempre causados pelos tipos oncogénicos do VPH, 16 e o 18. No entanto, em alguns países desenvolvidos, o risco de desenvolver cancro anal em indivíduos com VIH é superior ao de desenvolver cancro do colo do útero, isto pode dever-se ao facto de nestes países existir uma elevada proporção de homens homossexuais, onde o cancro anal é mais comum, infectados com VIH e ainda devido ao elevado rastreio do cancro do colo do útero disponível. Segundo os resultados observados num estudo realizado nos Estados Unidos, a progressão rápida para estados iniciais de lesões neoplásicas deve-se à imunossupressão causada pela infecção por VIH que promove a infecção por VPH aumentando assim a incidência de cancros associados ao VPH em indivíduos com VIH como é o caso do cancro do colo do útero, cancro anal e ainda do cancro do pénis, entre outros (Engels et al., 2008; Gopal et al., 2014; Patel, Hanson, Sullivan, Novak e Moorman, 2008).

Embora pessoas com SIDA tenham mais probabilidade de desenvolver cancros do que a população em geral, a infecção por VIH é suficiente para o aumento deste risco como se pode verificar em diversos estudos onde a incidência de cancros comparativamente com a população não infectada com VIH está aumentada na população com VIH mesmo sem a doença (Shiels, Pfeiffer, Gail, et al., 2011).

#### **4.1. Cancros directamente relacionados com o VIH**

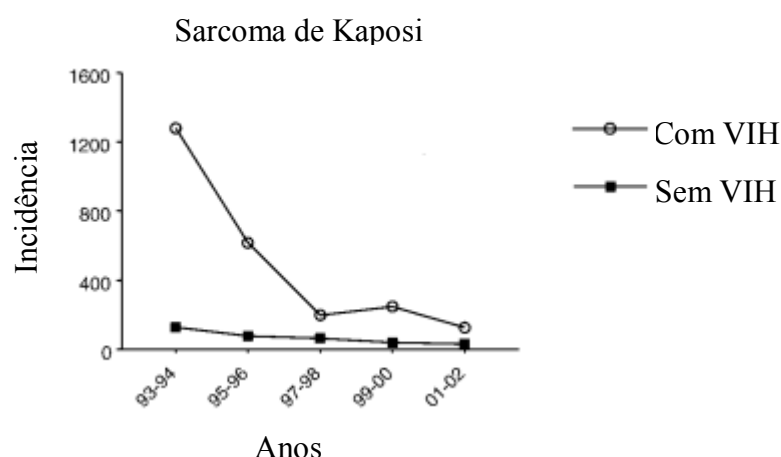
##### **4.1.1. Sarcoma de Kaposi**

Segundo Barbaro e Barbarini (2007) o sarcoma de Kaposi é raro na população em geral, estando aumentado em grupos de risco como os idosos e os imunodeprimidos como é o caso de indivíduos infectados com VIH, sendo considerado um dos cancros mais comuns em pessoas com VIH com um risco 100 a 300 vezes maior de o adquirirem. De facto, um estudo realizado por Frisch et al. (2001) onde se avaliou quais os cancros influenciados pela imunossupressão detectou que o sarcoma de Kaposi era

um deles (Frisch et al., 2001). Detectou-se ainda que a incidência deste cancro era maior em homens do que em mulheres (Shiels, Pfeiffer, Hall, et al., 2011).

A associação elevada entre o sarcoma de Kaposi e a infecção por VIH foi notada imediatamente após o despoletar da infecção, tendo-se verificado que está muito associada à infecção pelo VHH-8, que é mais comum em homossexuais, grupo de elevado risco à exposição da infecção por VIH, e que a severidade do sarcoma de Kaposi é inversamente proporcional ao número de células T CD4<sup>+</sup>. Logo, indivíduos com o sistema imune intacto tendem a não desenvolver este cancro mesmo quando infectados com o VHH-8 (Barbaro e Barbarini, 2007). A carga viral mostrou também ter alguma influência no desenvolvimento deste cancro, em alguns estudos observou-se que o seu desenvolvimento era maior quanto maior fosse a carga viral (Graf, Gillessen e Korte, 2007).

Com a introdução da HAART em 1996, a incidência deste cancro diminuiu cerca de 5 vezes e as mortes por ele provocadas sofreram também uma diminuição. Qualquer um dos regimes terapêuticos usados nesta terapia com inibidores de protease e inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa parece oferecer protecção semelhante contra este cancro. No entanto, em países onde esta terapia não é usualmente utilizada devido à escassez de recursos como países da África, a incidência e mortalidade por este cancro continuam a ser extremamente elevadas (Barbaro e Barbarini, 2007).



**Figura 2.** Incidência do Sarcoma de Kaposi em indivíduos com VIH nos Estados Unidos. Adaptado de Engels et al. (2008).

Numa análise feita recorrendo a informações de vários centros na Europa e uma na Argentina, detectaram-se 9803 casos de sarcoma de Kaposi em indivíduos com VIH entre 1994 e 2003, tendo sido observado que o risco era maior em homens homossexuais e indivíduos de raça branca. Como detectado noutros estudos, neste foi também observado que um número baixo de células T CD4<sup>+</sup> estava associado a uma incidência maior deste cancro e que a geografia também contribuía para a variação de incidências do mesmo, descobrindo-se que o risco de sarcoma de Kaposi é maior nas pessoas com VIH da Europa Central e Ocidental, seguindo-se as pessoas do sul da Europa e por fim do Norte da Europa. Ao longo dos anos a incidência do sarcoma de Kaposi diminuiu 80% e parece continuar a descer. A maior queda na incidência deste cancro observou-se aquando o início da utilização da HAART, não só porque esta terapia melhora o sistema imunitário e aumenta o número de células T CD4<sup>+</sup> mas também porque esta terapia inclui inibidores de protease e inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa que têm sido associados ao bloqueio de diversas vias de crescimento de um tumor, da sua progressão e de metástases e ainda ao abrandamento da actividade e proliferação das células endoteliais (Mocroft et al., 2004).

Entre 1980 e 2007, os casos de sarcoma de Kaposi em pacientes com VIH nos Estados Unidos corresponderam a cerca de 81,6% de todos os casos deste cancro. Em 1980 a percentagem de casos deste cancro em pessoas com VIH não chegava a 1%, subindo para 90,5% até 1995 e baixando depois para 70,5% (Mbulaiteye et al., 2011; Shiels, Pfeiffer, Hall, et al., 2011). Num estudo feito também nos Estados Unidos por Biggar et al. (2007) onde participaram 325516 indivíduos com VIH, foram detectados 3753 casos de sarcoma de Kaposi, tendo sido a maioria deles detectados antes de 1996 (Biggar et al., 2007).

O sarcoma de Kaposi já era muito comum na África Central e Oriental antes da epidemia da SIDA, no entanto, quando esta despoletou, a incidência deste cancro aumentou ainda mais. No Uganda, a incidência aumentou de 3,2 para 39,3 por 100000 homens e de 0,1 para 21,8 por 100000 mulheres entre 1960-1966 e 1995-1997. Em crianças, os casos deste cancro aumentaram de 2% em 1960 para 33% em 1990. De uma maneira geral, no Uganda, o risco do sarcoma de Kaposi é 6 vezes mais elevado em pessoas infectadas com VIH (Mbulaiteye et al., 2011).

A. E. Grulich et al. (1999) avaliaram a incidência de cancro em indivíduos com VIH entre 1980 e 1993. Nesta análise participaram 3616 pessoas com VIH tendo sido diagnosticados 716 casos de cancro directamente relacionados com o VIH.

Detectou-se ainda que a incidência do sarcoma de Kaposi em pessoas com VIH está aumentada em mais de 72000 vezes comparativamente com a população em geral (A. E. Grulich et al., 1999).

Num estudo realizado por Engels, Pfeiffer et al. (2006), avaliou-se se o risco de desenvolvimento de cancro, que já estavam aumentados em indivíduos com VIH, aumentava ainda mais quando estes indivíduos desenvolviam a doença, SIDA. Detectou-se que alguns cancro sofriam, de facto, um aumento significativo do seu risco quando os indivíduos com VIH desenvolviam SIDA como é o caso do sarcoma de Kaposi. Verificou-se no entanto que o risco de desenvolvimento deste cancro sofreu uma queda acentuada (83,5%) entre 1990-1995 e 1996-2002, quer em indivíduos com SIDA quer em indivíduos com VIH sem a doença, atribuindo-se esta diminuição à introdução da HAART em 1996 (Engels, Pfeiffer, et al., 2006).

Nas mulheres infectadas com VIH, o risco de incidência de cancro é duas ou mais vezes maior do que em mulheres não infectadas como se detectou num estudo realizado exclusivamente em mulheres. Neste estudo foi também possível verificar que um dos cancro onde se verifica uma maior incidência em mulheres com VIH do que em mulheres sem VIH é o sarcoma de Kaposi.

O acompanhamento das mulheres participantes do estudo permitiu observar ainda que, depois da introdução da HAART, houve uma redução da incidência do sarcoma de Kaposi nas mulheres com VIH ainda que a sua incidência permaneça mais elevada nestas mulheres do que nas mulheres não infectadas (Hessol et al., 2004).

À semelhança das mulheres infectadas com VIH, nos homens também foi detectado uma incidência superior de alguns cancro comparativamente aos homens não infectados. Num estudo realizado na Europa ingressaram 8385 participantes dos quais 388 desenvolveram cancro, tendo sido 363 deles cancro directamente relacionados com o VIH. O sarcoma de Kaposi foi responsável pela maioria dos cancro diagnosticados nos homens em estudo, revelando uma incidência e uma taxa de mortalidade muito superior em homens com VIH do que em homens sem VIH (Serraino et al., 2000).

Nos idosos a incidência de cancros é normalmente mais elevada do que na população mais jovem e os tipos de cancro com maior risco são diferentes conforme a faixa etária. No entanto, não há muitos estudos a estudarem o impacto da infecção por VIH no desenvolvimento de cancros neste grupo da população uma vez que a prevalência de VIH nos idosos é significativamente baixa (Shiels, Pfeiffer, Hall, et al., 2011). Por este motivo, Biggar et al. (2004) realizou um estudo no sentido de avaliar a incidência de cancros em idosos com VIH. Dos 8828 idosos com VIH que participaram no estudo a maioria eram homens (83,3%) e 1142 desenvolveram cancro, sendo 594 cancros designados como directamente relacionados com o VIH.

O sarcoma de Kaposi foi dos cancros mais observados neste estudo, verificando-se que o risco é ainda maior quando os idosos têm SIDA apesar de já ser mais elevado em idosos com VIH do que em idosos sem VIH (Biggar et al., 2004).

A análise realizada por Clifford et al. (2008) revelou que a taxa de incidência do sarcoma de Kaposi em pessoas infectadas com VIH é maior nas mulheres do que nos homens e maior nestes do que em pessoas que usam drogas intravenosas. Revelou também que esta incidência apesar de já ser aumentada em pessoas seropositivas, quando estas desenvolvem a doença, a incidência aumenta cerca de três vezes (Clifford et al., 2005).

#### **4.1.2. Linfoma não-Hodgkin**

Em 2001, Frisch et al. avaliaram quais os cancros cujo desenvolvimento era potencialmente influenciado pela imunossupressão detectando-se que o linfoma não-Hodgkin era um deles, tendo a sua incidência aumentada em indivíduos imunodeprimidos, como é o caso dos indivíduos infectados com VIH (Frisch et al., 2001) e sendo essa incidência maior em homens do que em mulheres (Shiels, Pfeiffer, Hall, et al., 2011).

Ao contrário do sarcoma de Kaposi, o risco de linfoma não-Hodgkin na África Subsariana é relativamente baixo, excepto o risco de linfoma de Burkitt em crianças. Dados retirados do registo de cancros no Uganda reportaram um aumento da incidência destes cancros em cerca de 3 vezes entre 1961 e 1997, sendo a incidência 6,7 vezes

maior em indivíduos com VIH comparativamente à população em geral. Este aumento foi mais marcado no linfoma de Burkitt principalmente em crianças e no linfoma difuso das grandes células B em jovens adultos.

O risco diminuído do linfoma não-Hodgkin na África Subsariana comparativamente aos Estados Unidos pode dever-se à falta de diagnóstico ou a factores genéticos e ambientais bem como às diferentes taxas de mortalidade, uma vez que este cancro é mais comum em indivíduos de raça branca e dado que a sobrevivência em indivíduos com VIH na África Subsariana é significativamente mais curta do que nos Estados Unidos podendo ser demasiado curta para possibilitar o desenvolvimento do linfoma não-Hodgkin.

Por outro lado, um estudo recente feito em ratinhos transgénicos mostrou que a administração de tratamentos anti maláricos inibia a génese de linfomas das células B, sugerindo assim que o risco de linfoma não-Hodgkin possa estar diminuído na África Subsariana devido à utilização elevada de anti maláricos uma vez que a malária é uma doença endémica nesta região. Adicionalmente, outro estudo conduzido no Uganda revelou que a terapia antituberculosa, outro problema muito comum nesta região, reduz a activação imune induzida pela infecção por VIH o que se pensa poder diminuir o risco do desenvolvimento do linfoma não-Hodgkin (Mbulaiteye et al., 2011).

Num estudo realizado por Engels, Pfeiffer, et al. (2006), detectou-se, à semelhança de outros estudos, que o linfoma não-Hodgkin era um dos cancros mais comumente diagnosticados no período após o desenvolvimento de SIDA, embora o seu risco já seja aumentado em pessoas com VIH, observou-se que após o desenvolvimento da doença o risco aumenta ainda mais. Os tipos de linfoma não-Hodgkin mais vulgarmente diagnosticados foram o linfoma não-Hodgkin difuso das grandes células B e o linfoma não-Hodgkin do sistema nervoso central.

Entre 1990-1995 e 1996-2002 observou-se uma diminuição do risco de desenvolvimento deste cancro de 57,5%, provavelmente devido à introdução da HAART implementada em meados de 1996 (Engels, Pfeiffer, et al., 2006).

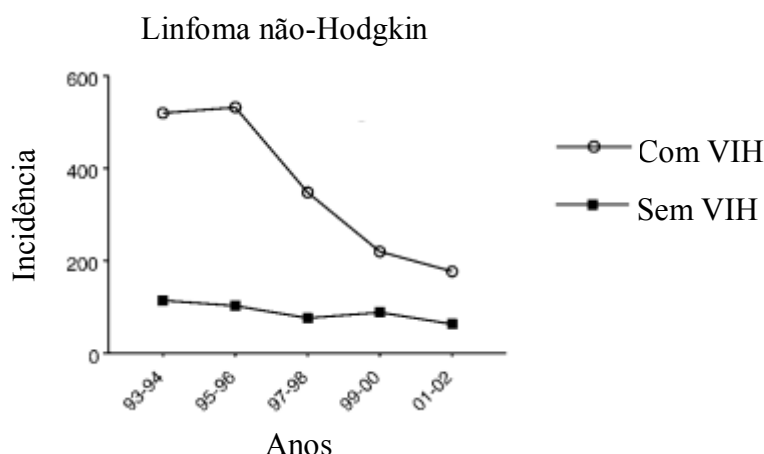
Uma das primeiras manifestações do linfoma não-Hodgkin em indivíduos infectados com VIH é o linfoma não-Hodgkin oral que se manifesta com um inchaço, ulceração, perda de dentes, cicatrização difícil, parestesias, crescimento tumoral rápido

com destruição da zona de crescimento e zonas envolventes. Este tipo de linfoma não-Hodgkin era pouco comum antes da epidemia pelo VIH (Ajita et al., 2009).

Os diversos tipos de linfomas não-Hodgkin apresentam um risco entre 40 a 400 vezes mais elevado em pessoas com VIH do que na população em geral, sendo esse risco tanto maior quanto menor for o número de células T CD4<sup>+</sup> e com a progressão da infecção por VIH, principalmente nos tipos mais agressivos de linfoma não-Hodgkin como o linfoma primário do sistema nervoso central também denominado linfoma cerebral (Ajita et al., 2009; Barbaro e Barbarini, 2007; A. E. Grulich, Vajdic e Cozen, 2007).

Para além da diminuição do número de células T CD4<sup>+</sup>, a duração da imunossupressão, o aumento da imunoglobulina C, o antígeno p24 do VIH e o aumento dos níveis de citocinas que estimulam as células B por parte da infecção por VIH contribuem como factores de risco ao desenvolvimento do linfoma não-Hodgkin (A. E. Grulich et al., 2007).

Com a introdução da HAART em 1996 a incidência do linfoma não-Hodgkin diminuiu quase 50%, tendo as pessoas a recebe-la sofrido uma diminuição de 5 vezes da incidência deste cancro comparando com pessoas que não a receberam. No entanto, alguns estudos mostram que certos tipos de linfoma não-Hodgkin não sofreram uma diminuição da sua incidência depois da introdução desta terapia e que, em alguns casos até houve um aumento, como é o caso do linfoma de Burkitt (Barbaro e Barbarini, 2007).



**Figura 3.** Incidência do linfoma não-Hodgkin em indivíduos com VIH nos Estados Unidos. Adaptado de Engels et al. (2008).

O linfoma não-Hodgkin, ao contrário do que sucedia na África Subariana, nos Estados Unidos era extremamente comum antes do despoletar da infecção por VIH, no entanto, quando tal aconteceu verificou-se um aumento de casos dos tipos mais agressivos de linfoma não-Hodgkin, nomeadamente o linfoma difuso das grandes células B, o linfoma de Burkitt e o linfoma do sistema nervoso central (Mbulaiteye et al., 2011). Biggar et al. (2007) mostrou resultados semelhantes numa análise feita também nos Estados Unidos onde se comparou a incidência de cancro em pessoas com VIH, onde em 325516 indivíduos infectados com VIH se diagnosticaram 2529 casos de linfoma não-Hodgkin sendo 949 casos de linfomas difusos das grandes células B, 687 linfomas não-Hodgkin do sistema nervoso central e 122 casos de linfomas de Burkitt (Biggar et al., 2007). E ainda noutro estudo realizado nos Estados Unidos verificou-se que entre 1980 e 2007 ocorreram, em pessoas com VIH, cerca de 21100 casos de linfomas difusos das grandes células B, 3444 casos de linfomas de Burkitt e 7389 casos de linfomas não-Hodgkin do sistema nervoso central (6%, 19,9% e 27,1% de todos os casos de linfomas difusos das grandes células B, linfomas de Burkitt e linfomas não-Hodgkin do sistema nervoso central, respectivamente) tendo-se observado o maior número de casos destes cancros entre 1990 e 1995 (Shiels, Pfeiffer, Hall, et al., 2011).

Segundo Mbulaiteye et al. (2011) quando se introduziu a HAART em 1996, o risco do linfoma não-Hodgkin em pessoas com VIH diminuiu de 53,2% para 22,6%, tendo-se verificado uma diminuição em todos os subtipos mais agressivos, (Mbulaiteye et al., 2011), embora a diminuição do risco do linfoma de Burkitt não tenha sido tão significativa como foi a diminuição do risco dos outros subtipos mais agressivos, sugerindo-se que a estimulação antigénica provocada pela infecção por VIH resulta numa proliferação linfocítica com subsequente aumento deste subtipo de linfoma não-Hodgkin, o que contrabalançando com o impacto da HAART, leve a que não se observem ou se observem muito poucas alterações na incidência do linfoma de Burkitt (Biggar et al., 2007).

Dados relativos às diferentes incidência do linfoma não-Hodgkin entre a população africana e a população dos Estados Unidos, da Europa e da Austrália foram reportados numa análise realizada por Franceschi (2001) onde se verificou que a incidência deste cancro era menor em adultos africanos do que em adultos dos Estados Unidos, Europa e Austrália explicando que tal se podia dever ao facto de nestes locais, para além de haver mais e melhores meios de detecção do VIH, mal a infecção por este vírus é detectada, os indivíduos infectados são sujeitos a um aumento dos rastreios e da

prevenção de determinados cancros, pelo que, se detectam mais cancros nestes países, não porque de facto haverá mais, mas sim porque se realizam mais rastreios e os meios de rastreio, à semelhança dos meios para a detecção do VIH, também são melhores e mais acessíveis (Franceschi, 2001).

Numa análise realizada por A. E. Grulich et al. (1999) entre 1980 e 1993 foi avaliada a incidência de cancros em indivíduos com VIH. No estudo participaram 3616 pessoas com VIH tendo sido diagnosticados 716 casos de cancros directamente relacionados com o VIH. Observou-se também que o risco de incidência do linfoma não-Hodgkin era 93 vezes maior em pessoas com VIH comparando com a população não infectada (A. E. Grulich et al., 1999).

Entre 1996 e 2005, numa unidade de cuidados de saúde na Califórnia, foram detectados 259 casos de linfomas não-Hodgkin em pessoas com VIH, tendo sido mais de metade deles detectados em indivíduos com o número de células T CD4<sup>+</sup> abaixo das 200 células/mm<sup>3</sup>. Comparado com os casos de linfoma não-Hodgkin em pessoas não infectadas com VIH, observou-se que, em pessoas com VIH este cancro se desenvolvia em idades mais baixas e era mais comum em indivíduos de raça negra ao contrário do que se verifica em pessoas não infectadas pelo VIH onde a incidência é maior em indivíduos de raça branca, bem como a probabilidade de morte em dois anos após o diagnóstico do cancro era maior, tendo-se verificado 59% de mortes em indivíduos com VIH contra 30% em indivíduos não infectados (Chao et al., 2010).

Segundo Bonnet et al. (2009), o linfoma não-Hodgkin representa a maior causa de morte por cancros relacionados com o VIH em indivíduos infectados com o VIH. Mesmo depois da introdução da HAART em 1996, que melhorou o sistema imunitário das pessoas infectadas com VIH influenciando assim o desenvolvimento e progressão dos cancros com consequente redução do risco deste cancro em pessoas com VIH, a taxa de sobrevivência por linfoma não-Hodgkin nesta população permaneceu baixa, principalmente em indivíduos com um número de células T CD4<sup>+</sup> baixo (<100 células/mm<sup>3</sup>) (Biggar et al., 2007; Bonnet et al., 2009; Mbulaiteye et al., 2011; Spina e Tirelli, 2004), excepto para o linfoma de Burkitt que parece não ter qualquer associação com o número de células T CD4<sup>+</sup>, opostamente ao que se verifica para os outros tipos

de linfomas não-Hodgkin cujo desenvolvimento está muito associado a um número baixo das mesmas em indivíduos infectados com VIH (Biggar et al., 2007).

Num estudo realizado exclusivamente em mulheres onde se avaliou o impacto da infecção por VIH no desenvolvimento de cancros detectou-se que, nas mulheres infectadas com VIH, o risco de incidência de alguns cancros como o linfoma não-Hodgkin é maior em duas ou mais vezes comparando com o risco em mulheres não infectadas.

Com a introdução da HAART verificou-se uma redução deste cancro não só nas mulheres como em toda a população com VIH, ainda que, como foi possível verificar neste estudo a incidência do linfoma não-Hodgkin permaneça mais elevada em mulheres infectadas com VIH do que nas mulheres não infectadas (Hessol et al., 2004).

Nos homens foi também detectado um risco mais elevado de incidência de alguns em indivíduos infectados com VIH comparativamente aos não infectados. Num estudo realizado na Europa onde participaram 8385 homens, 388 desenvolveram cancros. A maioria dos cancros detectados foram cancros directamente relacionados com o VIH, sendo um dos mais comuns o linfoma não-Hodgkin. Os autores observaram ainda que as taxas de mortalidade por cancro foram cerca de 35 vezes maiores em homens com VIH do que em homens sem VIH (Serraino et al., 2000).

Nos idosos a incidência de cancro sofre uma alteração tornando-se mais comum nesta população. Para além disto, os cancros mais comuns nesta faixa etária são diferentes dos cancros mais comuns nas faixas etárias mais baixas.

Biggar et al. (2004) realizou um estudo no sentido de avaliar a incidência de cancros em idosos com VIH. Neste estudo participaram 8828 idosos com VIH tendo 1142 desenvolvido cancro, dos quais 594 cancros foram directamente relacionados com o VIH e tendo grande parte correspondido a linfomas não-Hodgkin. Este cancro mostrou ter uma incidência elevada em idosos com VIH comparando com idosos sem VIH embora esta incidência aumente ainda mais após o desenvolvimento de SIDA (Biggar et al., 2004).

#### 4.1.3. Cancro do colo do útero

Um artigo realizado por Gichangi et al. (2002), afirma que desde 1990 que se tem observado que as mulheres infectadas com VIH têm um risco elevado de desenvolver lesões intraepiteliais escamosas, um estado pré-cancerígeno do cancro do colo do útero, bem como um risco elevado de desenvolver o próprio cancro e avançar para estados mais agressivos do mesmo, com maiores falhas terapêuticas e mais recorrências. Tem-se também observado que é normal em mulheres com VIH que o aparecimento de cancro do colo do útero ocorra em idades menores do que em mulheres sem VIH. Este aumento de risco de cancro do colo do útero tem sido associado à imunossupressão característica dos indivíduos com VIH (Gichangi et al., 2002).

Segundo Barbaro e Barbarini (2007) as mulheres infectadas com VIH têm uma probabilidade 5 a 9 vezes maior de desenvolver cancro do colo do útero do que as restantes mulheres e em alguns estudos correspondeu a 55% de todos os cancros directamente relacionados com o VIH encontrados em mulheres com VIH (Barbaro e Barbarini, 2007).

A infecção por VPH é muito comum em pessoas infectadas com VIH uma vez que são ambas transmitidas por via sexual. A infecção concomitante com estes dois vírus provoca destruição celular resultando na desregulação das funções celulares e hormonais da imunidade local e sistémica, o que está associado à neoplasia intraepitelial do colo do útero e às lesões intraepiteliais escamosas, ambos percursos do cancro do colo do útero, podendo assim explicar-se a presença recorrente da infecção por VPH na maioria dos casos de cancro do colo do útero quer em pessoas infectadas com VIH quer em pessoas sem VIH, no entanto, em pessoas com VIH, este leva a uma progressão mais rápida da infecção por VPH para estados pré-cancerígenos, talvez porque a diminuição do número de células T CD4<sup>+</sup> por parte da infecção por VIH leve a formas mais agressivas de infecção por VPH (Barbaro e Barbarini, 2007; Belhadj et al., 2013; Chirenje, 2004; Gichangi et al., 2002; Keller et al., 2012). Por outro lado, a infecção por VIH altera as capacidades imunes do aparelho reprodutor da mulher e os níveis de citocinas, tendo uma influência directa no desenvolvimento de lesões cancerígenas (Denslow et al., 2011).

Com a introdução da HAART, não se observou grande alteração na incidência do cancro do colo do útero em mulheres. No entanto, observou-se alguma redução da

incidência dos tipos oncogénicos do VPH, nomeadamente o VPH-16 e o VPH-18, o que sugere que esta terapia apesar de não ter qualquer efeito na infecção avançada poderá ter algum papel na infecção aguda, impedindo que se desenvolvam lesões pré-cancerígenas em mulheres com VPH e VIH reduzindo a incidência do cancro do colo do útero nas mesmas (Barbaro e Barbarini, 2007).

O cancro do colo do útero é o cancro mais comum nas mulheres na maioria dos países da África Subsariana, sendo importante dar atenção a este cancro nas mulheres com VIH na África, uma vez que as mulheres correspondem a mais de metade da população com VIH neste continente. Num estudo realizado no Uganda onde participaram 65 mulheres com cancro do colo do útero, observou-se que 32% destas mulheres eram positivas para o VIH. Noutro estudo conduzido na África do Sul detectaram-se 1323 casos de cancro do colo do útero sendo 12,6% deles em mulheres com VIH. E ainda, numa pesquisa realizada em mulheres de Kampala, capital do Uganda detectou-se que o risco de desenvolver cancro do colo do útero em mulheres com VIH é 2,4 vezes maior do que nas restantes mulheres (Mbulaiteye et al., 2011).

Ao longo dos anos, o cancro do colo do útero tem sofrido uma elevação do seu risco, embora essa elevação tenha sido relativamente pequena, subindo de 0,1% de 1980 a 1989 para 0,71% de 2001 a 2007. De todos os casos de cancro do colo do útero (cerca de 375452) que surgiram nos Estados Unidos entre 1980 e 2007 apenas aproximadamente 1502 (0,4%) deles corresponderam a pessoas infectadas com VIH (Mbulaiteye et al., 2011; Shiels, Pfeiffer, Hall, et al., 2011).

Existem factores de risco para o desenvolvimento do cancro do colo do útero, nomeadamente a infecção por VPH e a existência de lesões precursoras deste cancro como a neoplasia intraepitelial cervical. Na África Oriental, Ocidental e África do Sul são ambos mais comuns cerca de 2 a 6 vezes em mulheres com VIH do que em mulheres sem VIH. Corroborando estes dados, numa análise realizada em Nairobi onde se comparou a quantidade de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) do VPH em mulheres com VIH e em mulheres sem VIH, os resultados obtidos foram de 37% e 24%, respectivamente. Para além disto, tem sido verificado que o risco de lesões precursoras do cancro do colo do útero, principalmente da lesão intraepitelial escamosa é maior se a contagem de células T CD4<sup>+</sup> for menor que 200 células/mm<sup>3</sup>, sugerindo que a

imunossupressão também terá algum papel no aumento do risco deste cancro (Mbulaiteye et al., 2011).

Nos idosos, segundo um estudo realizado por Biggar et al. (2004), a incidência de cancros está aumentada, sendo ainda maior quando os idosos estão infectados com o VIH, no entanto, neste estudo não foi detectada uma incidência muito elevada do cancro do colo do útero em mulheres idosas, tendo-se registado apenas 6 ocorrências em 594 cancros (Biggar et al., 2004).

#### **4.2. Cancros nao directamente relacionados com o VIH**

Num estudo realizado por Frisch et al. (2001) onde se avaliou quais os cancros potencialmente influenciados pela imunossupressão provocada pela infecção por VIH observou-se que as taxas de incidência de diversos cancros nesta população eram elevadas. Para além dos cancros definidos como cancros directamente relacionados com o VIH, observou-se ainda que as taxas de incidência eram mais elevadas nesta população para o linfoma de Hodgkin, cancro do pulmão, cancro do pénis, neoplasias dos tecidos moles, cancro do lábio, seminoma testicular, leucemia, mieloma múltiplo, cancro da cavidade oral, das glândulas salivares, da faringe, do esófago, do estômago, cancro anal, cancro do fígado, das vias biliares, do pâncreas, da laringe, cancro do coração, do mediastino e da pleura, cancro da vulva e da vagina, cancro renal, alguns tipos de cancros do cérebro e do sistema nervoso central, melanoma, não seminoma testicular, carcinoma da conjunctiva e leiomiossarcoma (cancro do tecido conectivo) em crianças com VIH, no entanto, apesar das elevadas taxas de incidência destes cancros em pessoas com VIH, este estudo também verificou que nem todos estes cancros eram promovidos pela imunossupressão, devendo haver outros factores que influenciam o elevado risco de cancro nesta população.

A incidência de cancro da mama parece diminuir com o tempo em pessoas com VIH, esta observação vai de encontro ao que se tem sugerido noutros estudos em que a imunidade fisiológica pode promover o desenvolvimento deste cancro e portanto a imunossupressão deverá reduzi-lo (Frisch et al., 2001) o que também pode explicar o aumento desta incidência após a introdução da HAART, uma vez que esta aumenta a imunidade dos indivíduos infectados com VIH (Shiels et al., 2009).

Para a maioria dos cancros não directamente relacionados com o VIH, as taxas de incidência estão aumentadas em indivíduos com VIH e aumentam cerca de três vezes quando estes desenvolvem SIDA. Para além disto, as taxas de incidência destes cancros são superiores em indivíduos que usam drogas intravenosas seguidos de homens homossexuais ou bissexuais e por fim outros homens e mulheres (Clifford et al., 2005).

Segundo Engels, Brock, et al. (2006), entre 1990 e 2002 foram observados em excesso entre pessoas infectadas com VIH doze tipos de cancros não directamente relacionados com o VIH, nomeadamente, o cancro da cavidade oral e faringe, cancro anal, cancro do fígado, cancro da laringe, cancro do pulmão, cancro do pénis e cancro do rim, bem como linfoma de Hodgkin, mieloma, leucemia linfocítica e monocítica e ainda mesotelioma, sendo os com maior risco nesta população o cancro do pulmão e o linfoma de Hodgkin.

Em contrapartida, o risco de cancro da mama, cancro da próstata, cancro da bexiga, cancro do cérebro e de cancro da tiroide demonstrou ser mais baixo em pessoas infectadas com VIH neste estudo (Engels, Brock, et al., 2006).

Shiels et al. (2009), na sua investigação, juntaram resultados de 13 estudos onde se avaliava o risco de cancros em pessoas com VIH, tendo sido identificados 4797 casos de cancros não directamente relacionados com o VIH e detectado um risco duplicado de desenvolver estes cancros na população com VIH comparativamente com o risco na população não infectada. O cancro mais identificado foi o cancro do pulmão, procedido pelo linfoma de Hodgkin e o cancro anal. Observaram ainda que, os cancros associados a infecções, principalmente por vírus oncogénicos, tinham incidências mais elevadas como é o caso do cancro anal e do linfoma de Hodgkin, bem como do cancro da orofaringe, do cancro do fígado e do estômago. Um aumento da incidência destes cancros foi também detectado em indivíduos que sofreram transplantes e estão medicados com imunossuppressores o que sugere que a imunossupressão tenha um papel neste aumento de incidência. Para além destes cancros, outros mostraram ter um risco elevado na população com VIH, mais propriamente o cancro do cérebro e leucemia.

A incidência da grande maioria dos cancros não directamente relacionados com o VIH em pessoas com VIH apresentou-se maior para os homens do que para as mulheres, embora para alguns cancros se tenha verificado o oposto como é o caso do

cancro do pulmão, cancro renal, cancro da laringe, leucemia e do mieloma múltiplo (Shiels et al., 2009).

Numa análise realizada por A. E. Grulich et al. (1999) entre 1980 e 1993 onde participaram 3616 pessoas com VIH sendo a maioria homens homossexuais, foram diagnosticados 62 casos de cancros não directamente relacionados com o VIH. As incidências mais elevadas foram as de cancro do lábio, cancro do pulmão, cancro do tecido conectivo, linfoma de Hodgkin, mieloma múltiplo e leucemia (A. E. Grulich et al., 1999).

Noutro estudo realizado por A. E. Grulich et al. (2002), participaram 13067 pessoas com VIH e foram detectados 1355 cancros, sendo 196 cancros não directamente relacionados com o VIH. Destes, os mais comuns foram o cancro do lábio, cancro anal, cancro do tecido conectivo, linfoma de Hodgkin, mieloma, leucemia, cancro do pulmão, cancro do fígado e cancro do testículo e todos apresentaram taxas de incidência mais elevadas em pessoas com VIH do que em pessoas não infectadas (A. E. Grulich et al., 2002).

Segundo Barbaro e Barbarini (2007), as pessoas infectadas com VIH têm um risco aumentado de desenvolver alguns cancros para além dos cancros definidos como directamente relacionados com o VIH como já foi referido por outros estudos. Os cancros mais comumente encontrados em pessoas com VIH neste estudo foram o linfoma de Hodgkin, o cancro anal, o cancro do pulmão e o cancro testicular, bem como leucemia, cancro da faringe, cancro do pâncreas, mieloma múltiplo, cancro do esófago, cancro do fígado, cancro da pele, cancro do lábio, cancro do rim, cancro do pénis, cancro da língua, cancro colo rectal, cancro da vulva e da vagina, cancro do estômago, cancro do cérebro e do sistema nervoso central, leiomiossarcoma, cancro da laringe, cancro do coração e angiossarcoma. No entanto, há estudos que verificam que alguns cancros parecem estar diminuídos em pessoas infectadas com VIH, nomeadamente o cancro da próstata, da mama e da bexiga, embora outros estudos não corroborem este dado (Barbaro e Barbarini, 2007).

Num estudo feito em veteranos que comparava a incidência de cancros em veteranos infectados com VIH e não infectados, observou-se um risco aumentado de

desenvolvimento de alguns cancros definidos como cancros não directamente relacionados com o VIH, nomeadamente o cancro da cavidade oral e faringe, cancro anal, do fígado, dos pulmões e do pénis, linfoma de Hodgkin e leucemia. Verificou-se ainda um risco aumentado de cancros que não costumam estar ligados à infecção por VIH, como o cancro colo-rectal, do pâncreas e o cancro da bexiga (Park, Tate, Rodriguez-barradas, Rimland e Goetz, 2014).

Numa análise realizada por Crum-Cianflone et al. (2009) onde participaram 4498 indivíduos infectados com VIH foram diagnosticados 446 cancros, 30% dos quais corresponderam a cancros não directamente relacionados com o VIH. O mais comum foi o cancro da pele, principalmente o carcinoma basal, procedido pelo cancro anal (Crum-Cianflone et al., 2009).

Num estudo realizado na Califórnia, Estados Unidos, avaliou-se a incidência de alguns cancros em indivíduos infectados com VIH e detectou-se que o risco era elevado para o linfoma de Hodgkin, melanoma, cancro anal e cancro do fígado. Este estudo verificou ainda que todos eles estavam associados à imunodeficiência causada pela infecção por VIH e que a maioria tem etiologia viral como o cancro anal (VPH), o linfoma de Hodgkin (vírus Epstein-Barr) e o cancro do fígado (VHB e VHC) (Silverberg et al., 2011).

Hensel et al. (2011) estudou a incidência de cancros em indivíduos com VIH na Alemanha e detectou 552 cancros, dos quais 299 foram cancros designados como não directamente relacionados com o VIH sendo a maioria tumores sólidos como carcinomas anais e linfomas de Hodgkin, tumores da pele, carcinomas dos brônquios e cancros da mama (Hensel et al., 2011).

Newnham, Harris, Evans, Evans e Møller (2005) num estudo semelhante ao de Hensel et al. (2011) mas realizado na Inglaterra detectou 1851 cancros nos homens e 171 nas mulheres dos 26080 homens com VIH e das 7110 mulheres com VIH incluídos no estudo. Nos homens, os cancros não relacionados directamente com o VIH para os quais se detectou um aumento das incidências comparativamente com a população em geral foram o cancro anal, o cancro do fígado, o cancro da cavidade oral, o cancro dos brônquios e o cancro do pulmão, o cancro dos nervos, o cancro dos tecidos moles, o

cancro do sistema linfático secundário, o linfoma de Hodgkin, a leucemia e outros cancros dos sistemas linfático e hematopoiético. Nas mulheres a incidência mostrou-se aumentada para o cancro dos nódulos linfáticos secundários e outros cancros dos sistemas linfático e hematopoiético (Newnham, Harris, Evans, Evans e Møller, 2005).

À semelhança dos resultados deste estudo relativamente ao aumento do risco de cancros do sistema hematopoiético, num estudo realizado por Agarwal e Agarwal (2014), onde se comparou o risco de desenvolvimento de cancros entre pessoas infectadas com VIH e pessoas não infectadas nos períodos entre 1991-2000 e 2001-2009, verificou-se que o risco de desenvolver neoplasias hematológicas aumentou 4,5 vezes de um período para o outro nas pessoas com VIH (Agarwal e Agarwal, 2014).

Tal como os estudos realizados na Alemanha e na Inglaterra onde se analisou a incidência de cancros em indivíduos infectados com VIH, Allardice et al. (2003) fizeram uma análise semelhante mas na Escócia. Neste estudo detectou-se que esta incidência é 11 vezes maior que a incidência de cancros em indivíduos não infectados. Por outro lado, esta incidência elevada de cancros em pessoas com VIH é ainda mais elevada em algumas subpopulações como os homens homossexuais ou bissexuais onde a incidência é 21 vezes maior e os consumidores de drogas intravenosas e hemofílicos onde a incidência está 5 a 6 vezes aumentada.

Neste estudo os cancros não directamente relacionados com o VIH para os quais foram observadas incidências mais elevadas na população infectada com VIH do que na população sem VIH foram o cancro do fígado, o cancro do pulmão e o cancro da pele (Allardice, Hole, Brewster, Boyd e Goldberg, 2003).

Num estudo retrospectivo realizado na Itália de 1999 a 2009 onde foram incluídos 5090 indivíduos com VIH foram detectados 416 cancros em 390 pessoas, dos quais 216 foram cancros não directamente relacionados com o VIH, sendo 78 desses cancros associados a vírus. Neste estudo foram detectadas diferenças de incidências por sexos. No que diz respeito aos cancros não directamente relacionados com VIH não associados a vírus, por exemplo, só foi detectado um risco acrescido de incidência em homens (Agarwal e Agarwal, 2014).

Na Suíça foi também conduzido um estudo no sentido de avaliar diferenças no risco de desenvolvimento de cancros entre a população infectada com VIH e a

população não infectada. Entraram 7304 indivíduos com VIH neste estudo e foram identificados 624 casos de cancro.

Dos cancros não directamente relacionados com o VIH, os mais comumente diagnosticados foram o cancro de pele dos quais a maioria eram carcinomas das células basais e o cancro do pulmão. Foi ainda detectada uma incidência elevada de cancro do fígado e também do lábio, da boca, da faringe, da traqueia e cancro dos brônquios. Os casos destes últimos e de cancros do pulmão foram todos diagnosticados em fumadores, sugerindo que o risco de adquirir qualquer um destes cancros estar aumentado em cerca de 3 vezes em indivíduos infectados com VIH comparativamente com a população em geral está directamente ligado ao consumo do tabaco.

Este estudo, permitiu ainda confirmar que as pessoas infectadas com VIH têm um risco mais elevado de adquirir cancros relacionados com o VPH, nomeadamente, o cancro anal, do lábio, da boca e da faringe e ainda o cancro de pele (Clifford et al., 2005).

Para além dos estudos realizados em diversas cidades europeias, nos Estados Unidos da América foram também conduzidos diversos estudos no sentido de melhor compreender o impacto da infecção por VIH no desenvolvimento de cancros na população.

Segundo um estudo realizado por Shiels, Pfeiffer, Gail, et al. (2011) nos Estados Unidos, o número de indivíduos com VIH neste país aumentou mais de 4 vezes entre 1991 e 2005. Embora este aumento, a incidência de cancros em pessoas com VIH com menos de 30 anos diminuiu 10% enquanto que a incidência em pessoas com VIH com mais de 50 anos aumentou 15%, especialmente em cancros definidos como não directamente relacionados com o VIH. Apesar de os homens homossexuais continuarem a representar o maior grupo de risco, o número de infectados com VIH aumentou muito entre a população heterossexual ao longo dos anos (Shiels, Pfeiffer, Gail, et al., 2011).

Noutro estudo realizado nos Estados Unidos da América conduzido entre 1991 e 2002 em três estados deste país entraram 57.350 participantes todos infectados com VIH, constatou-se um risco elevado de incidência principalmente do cancro do pulmão e do carcinoma hepatocelular. No entanto, o aumento não se verificou só nestes dois tipos de cancro mas sim no geral dos cancros não directamente relacionados com o VIH, tendo-se averiguado que de 1991 a 1995 a incidência destes cancros era de 31% e

que até 2002 essa incidência aumentou para 58% provavelmente devido à introdução da HAART (Agarwal e Agarwal, 2014).

Engels et al. (2008) conduziu também um estudo realizado nos Estados Unidos da América onde se avaliou a incidência de cancros em pessoas com VIH durante os 5 anos logo após o registo destas como infectadas com VIH. O número de participantes foi de 186.157 pessoas, 25,7% destas registaram-se no período antes da iniciação da HAART e 74,3% registaram-se depois.

Nos 5 anos de acompanhamento, foram descobertos 871 cancros, 53,6% dos quais foram cancros não directamente relacionados com o VIH. Os cancros mais comuns e que foram associados a uma maior incidência em indivíduos com VIH foram o cancro do pulmão, o linfoma de Hodgkin, os cancros da cavidade oral e faringe, o cancro anal, o cancro da laringe, o cancro do fígado, do pâncreas e o cancro do pénis (Engels et al., 2008).

Noutra análise realizada nos Estados Unidos entre 1991 e 2005 onde se estudava também a incidência de cancros na população com VIH ocorreram aproximadamente 79657 cancros em pessoas com VIH. Comparativamente à população não infectada com VIH, na população infectada foram detectados riscos mais elevados para o cancro do pulmão (3 vezes maior), cancro anal (29 vezes maior), linfoma de Hodgkin (11 vezes maior), cancro do fígado (5 vezes maior), correspondendo estes a metade dos cancros designados como não directamente relacionados com o VIH em pessoas com VIH, e ainda para cancro da próstata. O aumento da incidência do cancro da próstata em indivíduos com VIH ocorreu principalmente em homens com mais de 50 anos e a incidência do cancro do pulmão mostrou também estar muito aumentada em indivíduos com mais de 50 anos. Os cancros anais foram mais comuns em homens homossexuais correspondendo estes a 83% da incidência deste cancro em pessoas com VIH e 51% dos cancros do fígado ocorreram em indivíduos consumidores de drogas intravenosas. Um aumento do número de cancros da vulva e da mama na população com VIH foi também observado (Shiels, Pfeiffer, Gail, et al., 2011).

Numa análise efectuada a uma população com VIH onde se avaliou a incidência de cancros relacionados com a infecção por VPH desde os 5 anos antes até aos 5 anos depois do desenvolvimento de SIDA foram reportados 1611 carcinomas *in situ* (lesões pré-neoplásicas) e 1468 cancros invasivos. Relativamente aos carcinomas *in situ*, os mais detectados foram o cancro anal em homens, o cancro do pénis e o cancro da vulva

e cancro da vagina. No que diz respeito aos cancros invasivos, os que apresentaram uma maior incidência foram o cancro anal em ambos os sexos e os cancros da vulva e da vagina.

Este estudo permitiu observar que o risco de desenvolver cancro anal invasivo nos homens para além de já estar aumentado em indivíduos infectados com o VIH torna-se ainda maior após estes desenvolverem SIDA, sendo esse risco tanto maior quanto menor for o número de células T CD4<sup>+</sup>. O cancro da vulva e o cancro da vagina tanto invasivo como *in situ* está também associado a um número baixo de células T CD4<sup>+</sup> e a sua incidência também mostrou sofrer um aumento quando a população com VIH desenvolve SIDA. Por outro lado, o risco de desenvolver cancro da orofaringe mostrou diminuir depois do desenvolvimento de SIDA (Chaturvedi et al., 2009).

Num estudo realizado por Newnham et al. (2005) onde, à semelhança dos outros estudos referidos, se avaliou a incidência de cancros em indivíduos com VIH, participaram 10522 homens e 1604 mulheres. Cerca de 85% dos cancros observados nos homens e 75% dos diagnosticados nas mulheres, ambos infectados com VIH, ocorreram em indivíduos com SIDA. Este estudo permitiu observar que os tipos de cancros para os quais o risco de desenvolvimento está aumentado na população com VIH são os mesmos quer a pessoa avance para a doença, SIDA, ou seja apenas seropositiva, embora o risco em si seja maior na população com a doença (Newnham et al., 2005).

Patel et al. (2008) também analisou a incidência de cancros em pessoas infectadas com VIH. Entre 1992 e 2003, diagnosticaram-se 3550 cancros em 54780 indivíduos com VIH. Dos quais 708 foram cancros definidos como não directamente relacionados com o VIH sendo os mais comuns o cancro anal, o cancro da vagina, o linfoma de Hodgkin, o cancro do fígado, o cancro do pulmão, o melanoma, o cancro da orofaringe, leucemia, o cancro colo rectal e o cancro renal.

Ao longo dos anos, a incidência da maioria dos cancros não directamente relacionados com o VIH sofreu um aumento, principalmente a incidência do cancro anal, do cancro da próstata, do cancro colo rectal, do melanoma, do linfoma de Hodgkin, entre outros (Patel et al., 2008).

Num estudo realizado exclusivamente em mulheres com o objectivo de avaliar a incidência de cancros em mulheres infectadas com o VIH ou em risco de infecção participaram 1950 mulheres, das quais 1554 estavam infectadas com VIH. Ao longo do ano de estudo (1994-1995) foram detectados 48 cancros, 41 dos quais ocorreram em mulheres com VIH. Os cancros não directamente relacionados com o VIH mais comumente diagnosticados na população em estudo foram o cancro do pulmão, o cancro da laringe e o cancro da mama.

Neste estudo concluiu-se que, as mulheres infectadas com o VIH têm mais do dobro da probabilidade de desenvolver cancro do que as mulheres não infectadas, principalmente no que diz respeito ao cancro do pulmão (Hessol et al., 2004).

Numa análise desenvolvida na Europa de modo a estudar-se a incidência de cancros em homens com VIH ingressaram 8385 participantes dos quais 388 desenvolveram cancros. Os cancros não directamente relacionados com o VIH representaram a minoria dos cancros desenvolvidos em homens com VIH, no entanto, foram observadas incidências elevadas do linfoma de Hodgkin, carcinoma hepatocelular, cancro das glândulas salivares e cancro do pulmão comparativamente à incidência deste cancro em homens sem VIH.

Neste estudo, o risco de desenvolvimento dos cancros não directamente relacionados com o VIH mostrou-se duas vezes maior nos homens com VIH do que nos restantes homens e as taxas de mortalidade por cancro foram cerca de 35 vezes maiores em homens com VIH do que em homens sem VIH (Serraino et al., 2000).

Nos idosos a incidência de cancro aumenta e os tipos de cancro com maior risco são diferentes dos em pessoas mais jovens. Biggar et al. (2004) realizou um estudo no sentido de avaliar a incidência de cancros em idosos com VIH. Dos 8828 idosos com VIH a maioria eram homens (83,3%) e 1142 desenvolveram cancro, dos quais 548 foram cancros definidos como não directamente relacionados com o VIH.

Os cancros para os quais foi detectada uma incidência maior em idosos com VIH foram aqueles que já são normalmente mais comuns em idosos sem VIH como o cancro da próstata, o cancro do pulmão e o cancro do colon, embora nos idosos com VIH a incidência tenha sido ainda maior. Para além destes cancros, foi detectada uma incidência maior de outros cancros, nomeadamente, o linfoma de Hodgkin, o cancro anal, o cancro do fígado, o mieloma múltiplo, a leucemia e o cancro do estômago, que

exceptuando este último, têm todos risco elevado em toda a população com VIH, sendo possível suspeitar que a idade em pessoas com VIH não tenha grande influência nos tipos de cancro que surgem (Biggar et al., 2004).

#### **4.2.1. Cancro do pulmão**

O cancro do pulmão é a maior causa de morte por cancro sendo responsável por 11 a 40% das mortes por cancros não directamente relacionados com o VIH e por 1,6 a 4,25% de todas as mortes por cancro em indivíduos com o VIH, além destes dados de mortalidade, é considerado também em muitos estudos o cancro definido como não directamente relacionado com o VIH mais comum em indivíduos infectados com VIH principalmente naqueles que não estão a fazer terapia antirretroviral há muito tempo, com uma incidência 2,5 a 7,5 vezes maior nesta população do que na população geral. A elevada mortalidade associada a este cancro pode dever-se ao facto de os indivíduos com VIH apresentarem estágios mais avançados no diagnóstico (Barbaro e Barbarini, 2007; Cadranet et al., 2006; Chao et al., 2012; Engels, Brock, et al., 2006; Sigel et al., 2012). A imunossupressão induzida pela infecção por VIH parece ter alguma ligação com a elevada incidência deste cancro em pessoas infectadas segundo alguns estudos visto que esta incidência elevada foi detectada também em transplantados a receberem imunossuppressores, no entanto outros estudos sugerem que a elevada incidência se deve a factores de risco como o consumo de tabaco que afirmam ser mais elevado em pessoas com VIH ou ainda ao aumento da detecção e dos cuidados de saúde que leva a um aumento dos rastreios e consequentemente dos diagnósticos (Barbaro e Barbarini, 2007; Sigel et al., 2012).

A introdução da HAART aumentou muito a incidência do cancro do pulmão, o que poderá ser explicado pelo aumento da esperança média de vida atribuída por esta terapia juntamente com os factores de risco associados ao aumento do risco de desenvolvimento deste cancro (Barbaro e Barbarini, 2007).

Num estudo realizado em Detroit verificou-se que as incidências dos vários subtipos de cancros do pulmão eram diferentes, observando-se que a incidência do adenocarcinoma na população com VIH foi 6,4 vezes maior do que no resto da população, a incidência do carcinoma das células escamosas foi 5,4 vezes maior, a incidência do carcinoma das células pequenas foi 2,7 vezes maior, a incidência do

carcinoma das células grandes 1,5 vezes maior e a incidência de outros subtipos 4,4 vezes maior (Cadranel et al., 2006; Engels, Brock, et al., 2006). A elevada incidência do cancro do pulmão nos indivíduos infectados com VIH é muitas vezes associada ao alto consumo de tabaco nesta população uma vez que a infecção por VIH diminui os níveis de vitaminas antioxidantes e minerais e também de glutatona o que pode preestabelecer a indução de estragos pelo consumo de tabaco e porque, por outro lado, a infecção por VIH está associada à expansão dos macrófagos pulmonares e ao aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias nos pulmões e dos níveis de lisozima e quimiocina RANTES no líquido broncoalveolar o que pode ser um sinal de inflamação no tracto respiratório inferior, podendo resultar num aumento dos efeitos carcinogénicos do tabaco. No entanto, o adenocarcinoma do pulmão não está normalmente associado ao consumo do tabaco comparando com os outros subtipos de cancros do pulmão, pelo que, embora o tabaco seja um factor de risco ao desenvolvimento deste cancro, não é o único responsável, deduzindo-se que o aumento da incidência do cancro do pulmão em indivíduos infectados com o VIH tenha uma relação independente com a infecção por este vírus (Engels, Brock, et al., 2006) como foi também demonstrado num estudo efectuado por Sigel et al. (2012).

Numa análise que tem sido realizada desde 1986 no Hospital Chelsea Westminster participaram até então 8640 pacientes com VIH e foram detectados 11 cancros do pulmão, sendo 10 deles em homens homossexuais e dos quais 9 foram diagnosticados na era pós introdução da HAART. Os subtipos mais comuns foram adenocarcinomas e carcinomas das células escamosas, sete pessoas apresentavam metástases e quatro estagio IIIB (um dos mais agressivos).

Segundo os autores, a elevada utilização dos agentes antirretrovirais levou a estados de imunossupressão moderada nos indivíduos com VIH por tempo prolongado conduzindo a menos vigilância imunológica e consequente desenvolvimento tumoral ou ainda a uma instabilidade genómica que predispõe ao desenvolvimento do cancro do pulmão (Bower et al., 2003).

#### **4.2.2. Linfoma de Hodgkin**

O linfoma de Hodgkin é considerado um cancro não directamente relacionado com o VIH embora alguns autores não concordem com esta definição defendendo que

deveria ser considerado o contrário, indivíduos infectados com VIH apresentam um risco 7,6 a 11,5 vezes maior de desenvolver este cancro do que a restante população (Barbaro e Barbarini, 2007). A maioria dos casos deste cancro em pessoas com VIH consiste nos subtipos celularidade mista ou depleção linfocitária.

Segundo Biggar et al. (2006), o número de células T CD4<sup>+</sup> tem influência na variação do risco de desenvolver este cancro, estimando-se que seja 15 vezes maior em pessoas com VIH com um número de células T CD4<sup>+</sup> entre 225 e 249 células/mm<sup>3</sup> (um nível intermédio) do que na restante população, reduzindo à medida que a imunossupressão se agrava embora se mantenha 5 vezes mais elevado quando o número destas células se encontra entre 0 e 24 células/mm<sup>3</sup> (Biggar et al., 2006).

Ao contrário dos resultados apresentados por Biggar et al. (2006), resultados de um estudo conduzido por Clifford et al. (2005) mostraram que as pessoas infectadas com VIH apresentavam um risco 17 vezes maior de adquirir linfoma de Hodgkin do que a população em geral, independentemente do número de células T CD4<sup>+</sup> (Clifford et al., 2005).

No entanto, não foi só o estudo de Clifford et al. (2005) que apresentou incongruências com o estudo de Biggar et al. (2006). De facto, no estudo realizado por Barbaro e Barbarini (2007) não se detectou qualquer diferença na incidência do linfoma de Hodgkin em indivíduos com VIH após a introdução da HAART (Barbaro e Barbarini, 2007), embora segundo Biggar et al. (2006) a incidência deste cancro tenha sofrido um aumento, sendo maior quando a imunossupressão está num nível médio, muito comum de acontecer em indivíduos a fazerem esta terapia.

Na análise onde participaram 473643 pessoas infectadas com o VIH, foram diagnosticados 1140 casos de linfomas de Hodgkin. No mesmo estudo avaliou-se a incidência deste cancro em 317428 adultos com SIDA ao longo de vários períodos desde 1980, no período entre 1980 e 1989 a incidência foi de 30,9, semelhante à incidência entre 1990 e 1995 que foi de 30,4, após este período a incidência sofreu um aumento passando a ser 49,3 no período compreendido entre 1996 e 2002, imediatamente após a introdução da terapia HAART. Comparando com a restante população, o risco de desenvolver linfoma de Hodgkin foi 9,4 vezes maior em indivíduos com VIH (Biggar et al., 2006).

#### 4.2.3. Cancro anal

Segundo Barbaro e Barbarini (2007) o cancro anal é 30 a 50 vezes mais comum em pessoas infectadas com VIH sendo a taxa de incidência 60 vezes maior em homens homossexuais ou bissexuais (Barbaro e Barbarini, 2007). É, em alguns estudos caracterizado como o cancro mais comumente diagnosticado em pessoas a fazer terapia antirretroviral há muito tempo (Chao et al., 2012). À semelhança do cancro do colo do útero, o cancro anal está associado à infecção pelo VPH, principalmente pelo VPH-16 e o VPH-18 que estão ligados a lesões anais pré-cancerígenas como lesões intraepiteliais escamosas e neoplasia intraepitelial anal. No entanto, o cancro anal e o cancro do colo do útero estão em categorias diferentes de classificação, isto é, enquanto que o cancro anal é um cancro não directamente relacionado com o VIH, o cancro do colo do útero é um cancro directamente relacionado com o VIH (Barbaro e Barbarini, 2007).

A imunossupressão causada pela infecção por VIH pode ser responsável por facilitar o desenvolvimento do cancro anal principalmente em indivíduos infectados simultaneamente com o VPH, uma vez que a progressão para formas mais agressivas deste cancro está associada a um número baixo de células T CD4<sup>+</sup> provocado por esta imunossupressão, outro aspecto que poderá ter alguma influencia no desenvolvimento deste cancro é a pratica de sexo anal (Barbaro e Barbarini, 2007; Chiao, Krown, Stier e Schrag, 2005), no entanto, a incidência deste cancro está aumentada mesmo depois da introdução da HAART que aumenta o número das células T CD4<sup>+</sup>, o que pode ser explicado por esta terapia embora tenha efeito no aumento do número destas células, não afecta a infecção por VPH e como aumenta a sobrevivência de pessoas infectadas por VIH, permite que lesões pré-cancerígenas provavelmente ligadas à infecção por VPH progridam para lesões cancerígenas (Chiao et al., 2005; Piketty et al., 2008).

De acordo com um estudo realizado por Piketty et al. (2008), o risco de cancro anal é 14 a 175 vezes maior na população infectada com VIH do que no resto da população e é normalmente diagnosticado em idades mais baixas e principalmente em homens enquanto que na população geral este cancro é mais comum em mulheres com mais de 60 anos (Piketty et al., 2008). Dados semelhantes foram descritos por Shiels, Pfeiffer, Chaturvedi, Kreimer e Engels (2012) relativamente ao género e idades de

incidência deste cancro. Estes autores descreveram ainda alterações quanto à incidência deste cancro em indivíduos de raça negra infectados com VIH que se mostra muito maior contrariamente aos indivíduos de raça negra sem VIH onde a incidência deste cancro é normalmente baixa (Shiels, Pfeiffer, Chaturvedi, Kreimer e Engels, 2012).

O artigo realizado por Piketty et al. (2008) define ainda que o risco deste cancro é 37 vezes maior em homens infectados com VIH e 59 vezes maior em homens homossexuais ou bissexuais infectados com VIH comparativamente à população em geral (Piketty et al., 2008).

Na análise realizada por Piketty et al. (2008) foram detectados 132 casos de cancros anais em 86322 pacientes com VIH, sendo 102 diagnosticados no período mais recente do estudo (1999-2004) e 93,9% diagnosticados em homens. A idade média dos pacientes na altura do diagnóstico foi de 42 anos, mais baixa do que a idade normal de desenvolvimento do cancro anal na restante população. O risco de morte em pessoas com VIH diagnosticadas com cancro anal mostrou ser maior antes da introdução da HAART do que depois. O número de células T CD4<sup>+</sup> na altura do diagnóstico deste cancro tem aumentado ao longo dos anos bem como a sua incidência na população com VIH que aumentou de 10,5 para 39,3 entre o período antes da introdução da HAART e 2003, podendo-se concluir que neste estudo a introdução desta terapia apresentou efeitos na incidência deste cancro (Piketty et al., 2008), ao contrário do estudo realizado por Barbaro e Barbarini (2007), provavelmente devido ao aumento da esperança média de vida que permitiu que alguns cancros tivessem tempo suficiente para se conseguirem desenvolver (Chiao et al., 2005).

Nos Estados Unidos, o cancro anal é raro tendo em 2012 sido responsável por 2250 cancros nos homens e 3980 cancros nas mulheres, no entanto, desde aproximadamente 1980 que a incidência deste cancro tem vindo a aumentar tendo sofrido um aumento de 57% nos homens e de 41% nas mulheres. A grande maioria dos cancros anais ocorrem em pessoas infectadas com o VPH principalmente pelos tipos oncogénicos, no entanto o aumento da incidência destes cancros desde o despoletar da infecção pelo VIH sugerem que esta possa ter uma influência neste aumento, tendo-se detectado um aumento de 24, 32 e 52 vezes do risco de cancro anal em mulheres, homens e homens homossexuais, respectivamente, todos infectados com o VIH comparado com a população não infectada, tornando-se o quarto cancro mais comum

em pessoas infectadas com o VIH nos Estados Unidos a seguir ao linfoma não-Hodgkin, sarcoma de Kaposi e cancro do pulmão.

Entre 1980 e 2005 foram diagnosticados 20533 cancros anais num estudo realizado nos Estados Unidos, dos quais 1665 ocorreram em pessoas com VIH. Estima-se que 28% dos cancros anais ocorridos em homens na população em estudo tenham surgido em homens infectados com o VIH, principalmente homens homossexuais ou bissexuais (Shiels et al., 2012).

#### **4.2.4. Cancro testicular**

Num estudo realizado por Barbaro e Barbarini (2007), homens infectados com VIH têm um risco de desenvolver cancro testicular de 1,4 a 8,2 vezes maior do que os homens não infectados, embora se acredite que este risco é independente do estado imunitário do indivíduo infectado. O cancro testicular está associado a alguns vírus como o VPH e o vírus Epstein-Barr, pensando-se que possam ter alguma influência no desenvolvimento deste cancro em indivíduos com VIH (Barbaro e Barbarini, 2007).

#### **4.2.5. Cancro da próstata**

Embora alguns estudos não tenham detectado qualquer diferença de incidência do cancro da próstata em pessoas com VIH, segundo Quatan et al. (2005), este apresenta uma incidência aumentada nesta população (Quatan et al., 2005), sendo em alguns estudos considerado o segundo cancro não directamente relacionado com o VIH mais comum em pessoas com VIH a fazer terapia antirretroviral há pouco tempo (Chao et al., 2012) e alguns estudos associam este aumento de incidência a uma reacção adversa da terapia antirretroviral, no entanto tem sido demonstrada uma semelhança entre o gene do VIH que codifica para a proteína gp41 e fragmentos de ADN isolados de uma amostra de tecido de cancro da próstata, o que aumenta a possibilidade de uma associação entre a infecção por VIH e o desenvolvimento deste cancro (Quatan et al., 2005).

O cancro da próstata ao contrário de tantos outros, parece diminuir o número de casos que ocorrem à medida que a imunossupressão aumenta.

Por outro lado, a baixa incidência de cancro da próstata detectado no estudo realizado por Mbulaiteye et al. (2011) em pessoas com VIH parece estar relacionada com a detecção precoce do mesmo devido à boa disponibilidade de rastreios através da utilização de antígenos específicos da próstata (Mbulaiteye et al., 2011).

Segundo Patel et al. (2008), a incidência do cancro da próstata tem aumentado ao longo dos anos em indivíduos com VIH embora continue a ser menor do que na população em geral. Uma explicação para a baixa incidência deste cancro na população com o VIH poderá ser o facto da infecção por VIH diminuir os níveis de androgénios e uma vez que estes contribuem para o risco de desenvolvimento do cancro da próstata, uma vez diminuídos, diminuem consequentemente o risco de desenvolvimento deste cancro. Com a introdução da HAART e consequente melhoria do prognóstico em indivíduos com VIH, provavelmente os níveis de androgénios nestas pessoas sofreram também um aumento, tendo-se desde aí verificado um aumento da incidência deste cancro na população com VIH (Patel et al., 2008).

#### **4.2.6. Cancros do tracto hepatobiliar**

Os cancros do tracto hepatobiliar são relativamente pouco frequentes, no entanto a sua incidência aumenta em indivíduos infectados com VIH principalmente o carcinoma hepatocelular embora outros cancros também tenham a sua incidência aumentada como o cancro das vias biliares intra-hepáticas e outros cancros do fígado. É importante referir que a incidência do carcinoma hepatocelular apesar de já ser elevada em indivíduos infectados com VIH aumenta quando esses indivíduos desenvolvem SIDA, resultado de uma imunossupressão por tempo prolongado, no entanto a incidência aumentou depois de surgir a HAART, o que sugere que haja mais factores de risco associados ao desenvolvimento deste cancro para além da imunossupressão prolongada (Sahasrabudde, Shiels, McGlynn e Engels, 2012).

Este carcinoma já era bastante comum entre os homens em Africa antes da epidemia do VIH, provavelmente devido à prevalência elevada da infecção por VHB e à grande exposição a aflatoxinas. Depois do despoletar desta epidemia, a incidência do cancro do fígado em homens no Uganda permaneceu semelhante mas, nas mulheres, sofreu um aumento de 50% entre 1960-1980 e 1991-1995 (Mbulaiteye et al., 2011).

Um estudo realizado por Clifford et al. (2005), detectou que todos os casos de cancros do fígado diagnosticados em pessoas com VIH ocorreram em indivíduos infectados com VHB ou VHC ou ambos, pelo que se poderá afirmar que existe uma ligação directa entre a infecção por estes vírus e o cancro do fígado, no entanto, crê-se que o VIH também tenha alguma influência uma vez que se identificou um aumento do risco deste cancro em indivíduos infectados com VIH comparativamente a indivíduos não infectados, mesmo quando não infectados com qualquer um dos vírus da hepatite (Clifford et al., 2005).

#### **4.2.7. Carcinoma das células escamosas da conjuntiva**

O carcinoma das células escamosas da conjuntiva é dos tumores mais raros da superfície ocular. O seu desenvolvimento está ligado à radiação ultravioleta e aumentado em indivíduos infectados com VIH, parecendo estar relacionado com a imunossupressão. Os primeiros dados da ligação entre este cancro e o VIH foram retirados de um estudo realizado em 1995 no Uganda onde se observou que 75% dos pacientes com este cancro estavam infectados com VIH. Outros estudos realizados descobriram uma associação entre a infecção por estirpes cutâneas de VPH, vírus comum em indivíduos com VIH, e o carcinoma das células escamosas da conjuntiva (Mbulaiteye et al., 2011).



## 5. Factores e grupos de risco

Os factores de risco associados ao aumento da incidência de cancro em pessoas infectadas com VIH ainda não está totalmente explicado e parece variar de cancro para cancro. Para alguns cancros, o factor de risco será essencialmente a imunodeficiência verificada por um número de células T CD4<sup>+</sup> relativamente baixo causada pelo VIH como é o caso de cancros como o sarcoma de Kaposi e o linfoma não Hodgkin onde a incidência aumenta com o aumento do tempo de imunossupressão a que o indivíduo esteve sujeito. Por outro lado, os genes do VIH reguladores para proteínas como o gene *tat* que controlam, entre outras coisas, a capacidade do VIH infectar células, podem ter um papel directo no desenvolvimento de cancro. Para além destes dois aspectos, outros factores de risco parecem estar associados a estes cancros, mais precisamente, a infecção pelo VHH-8, a expressão de proteínas do VIH e a síndrome da reconstituição imune no sarcoma de Kaposi e a infecção pelo vírus Epstein-Barr no linfoma não-Hodgkin (Agarwal e Agarwal, 2014; Barbaro e Barbarini, 2007; Borges et al., 2013; Crum-Cianflone et al., 2009; Hensel et al., 2011; Mbulaiteye et al., 2011; Patel et al., 2008; Shiels, Pfeiffer, Gail, et al., 2011). No entanto, o aumento da incidência de cancros designados como cancros não directamente relacionados com o VIH depois da introdução da HAART, que melhora o sistema imunitário das pessoas infectadas aumentando assim o número de células T CD4<sup>+</sup>, sugere que haja outros factores de risco para além da imunodeficiência. Esses factores de risco são variados e a sua importância é diferente consoante os tipos de cancro, o tabaco é um deles, pessoas fumadoras infectadas com VIH têm um risco acrescido de desenvolver cancro do pulmão em 2 a 4 vezes comparativamente ao resto da população uma vez que a infecção por VIH aumenta a sensibilidade dos tecidos aos produtos carcinogénicos do tabaco, no entanto fumar não é o único risco associado a este cancro, tendo este maior incidência em indivíduos com doença pulmonar crónica e infecções do pulmão ou alterações da própria fisiopatologia do pulmão em pessoas com VIH (Agarwal e Agarwal, 2014; Deeken et al., 2012; Engels et al., 2008; Hensel et al., 2011; Mbulaiteye et al., 2011; Schmidt, 2010; Shiels, Pfeiffer, Gail, et al., 2011). De notar que, fumar representa também um risco para todos os outros cancros, sendo maior em cancros da cavidade oral e faringe, laringe e pâncreas. Outros factores de risco são as coinfeções com vírus oncogénicos como o VPH (principalmente o VHP-16 e VHP-18), VHB e VHC e ainda a história de cancros na família, a exposição solar desprotegida, ter diabetes, ter

múltiplos parceiros e relações sexuais desprotegidas, ser consumidor de drogas ilícitas, ter altos níveis do dímero-D, de proteína C reactiva e de interleucina-6 (Agarwal e Agarwal, 2014; Barbaro e Barbarini, 2007; Borges et al., 2013; Crepaz, Hart e Marks, 2004; Crum-Cianflone et al., 2009; Engels et al., 2008; Hensel et al., 2011; Patel et al., 2008).

No que diz respeito ao cancro do fígado, mais propriamente ao carcinoma hepatocelular que tem sido associado a elevada morbilidade e mortalidade em pessoas com VIH, os factores de risco ligados ao aumento da incidência deste cancro nestas pessoas são, não só as coinfeções com o VHB e o VHC mas também o consumo de álcool e a doença hepática crónica. O consumo de álcool está também associado ao aumento da incidência de outros cancros como o cancro da cavidade oral e da faringe (Barbaro e Barbarini, 2007; Engels et al., 2008; Sahasrabuddhe et al., 2012).

Por outro lado, o próprio VIH pode activar proto-oncogenes, desregular o ciclo celular, inibir genes supressores de tumor como o p53, causar instabilidade genética com alterações genéticas e causar irregularidades endoteliais incluindo sinais pró-angiogénicos que podem levar ao desenvolvimento e crescimento de cancro e a metástases (Deeken et al., 2012).

Existem grupos de risco onde a incidência de cancros é maior, um deles são as pessoas infectadas com VIH como já foi referido, outros são os hemofílicos e indivíduos que utilizam drogas intravenosas. Como tal, a incidência de desenvolvimento de cancros será tanto maior para cada pessoa conforme os grupos de risco a que a mesma pertencer (Sahasrabuddhe et al., 2012).

Segundo Crum-Cianflone et al. (2009), os indivíduos de raça caucasiana também são um grupo de risco, pois conforme um estudo realizado por estes autores, a incidência de alguns cancros, principalmente de certos cancros não directamente relacionados com o VIH, são mais comuns nesta raça (Crum-Cianflone et al., 2009).

## 6. Prevenção e diagnóstico

Sabendo do risco elevado de pessoas infectadas com VIH desenvolverem certos tipos de cancro é importante preveni-los e desenvolver rastreios periódicos nestas pessoas para estes tipos de cancro para evitar as elevadas taxas de mortalidade devido aos mesmos na população com VIH (Bonnet et al., 2009; Engels et al., 2008; Gopal et al., 2014; Patel et al., 2008). Para o cancro do colo do útero, o intervalo de tempo entre rastreios deve ser menor em mulheres infectadas com VIH do que em mulheres não infectadas pois é mais comum as mulheres infectadas adquirirem os tipos oncogénicos de VPH e desenvolverem lesões pré-cancerígenas mais rapidamente (Chaturvedi et al., 2009; Gopal et al., 2014). O mesmo se aplica ao cancro anal, o rastreio periódico poderia diminuir a elevada incidência que se observa neste cancro principalmente em indivíduos homossexuais infectados pelo VIH, pelo que se aconselha a realização de um teste do papanicolau aquando do diagnóstico da infecção por VIH e a repetição do mesmo passado 6 meses e depois anualmente se o resultado for normal tanto para este cancro como para o cancro do colo do útero (Agarwal e Agarwal, 2014; Chaturvedi et al., 2009; Gopal et al., 2014; Keller et al., 2012; Shiels et al., 2012).

Para além dos rastreios periódicos, é importante implementar outros modos de prevenção da incidência de alguns cancros, como o tratamento de infecções virais pelo VHB e VHC e a sua prevenção através da vacinação contra o VHB que aumentam a probabilidade de desenvolver cancro do fígado quer em pessoas sem infecção por VIH quer em pessoas com infecção por VIH e nestas numa escala mais elevada. Outra coinfeção por vírus que aumenta a incidência de alguns cancros também em maior escala em indivíduos com VIH como o cancro do colo do útero ou o cancro anal e que pode ser prevenida é a infecção pelo VPH para o qual há vacinação disponível para os tipos mais agressivos. A vacinação do VPH é feita em 3 doses num espaço de 6 meses e fornece protecção para pelo menos 8 anos, esta vacinação está aconselhada em mulheres com menos de 26 anos, homens com menos de 21 anos e em homossexuais até aos 26 anos (Belhadj et al., 2013; Chaturvedi et al., 2009; Deeken et al., 2012; Patel et al., 2008; Shiels et al., 2012).

Melhorar as estratégias de detecção e prevenção de cancro em indivíduos infectados com VIH é de extrema importância, bem como levar cuidados e meios de pesquisa para neoplasias associadas a pessoas infectadas com VIH para as partes do

globo mais afectadas pode levar a importantes avanços científicos e humanitários (Gopal et al., 2014).

De modo a prevenir o risco de cancro em pessoas com VIH é ainda importante incitar modificações de comportamento como a prática de sexo seguro para evitar coinfeccções com outros vírus, programas de cessação tabágica e rastreio e tratamento da hepatite viral (Belhadj et al., 2013; Crum-Cianflone et al., 2009).

## 7. Terapia antirretroviral de alta eficácia

Desde a implementação da HAART em 1996, uma combinação de fármacos que controla a replicação do VIH, a mortalidade e morbilidade devido à infecção por VIH tem sofrido uma diminuição acentuada devido ao melhoramento do sistema imunitário provocado por esta terapia (Barbaro e Barbarini, 2007; Biggar et al., 2007; Bonnet et al., 2009; Bower et al., 2003; Chaturvedi et al., 2009; Crepaz et al., 2004; Deeken et al., 2012; Engels, Pfeiffer, et al., 2006; Hessel et al., 2004; Palella et al., 2006; Patel et al., 2008; Shiels, Pfeiffer, Hall, et al., 2011). De facto, Chaturvedi et al. (2009) mostrou que a sobrevivência em indivíduos infectados com VIH era maior bem como a sobrevivência até 2 anos após o desenvolvimento de SIDA sofreu um aumento de 49% para 90% do período antes introdução da HAART para o período depois, fornecendo assim tempo suficiente para que fosse possível a progressão de lesões pré-malignas ou *in situ* para cancro invasivos (Chaturvedi et al., 2009).

Com esta diminuição da morbilidade e mortalidade, os cancros designados como cancros directamente relacionados com o VIH sofreram também uma diminuição da sua incidência em indivíduos com VIH sendo essa diminuição tanto maior quanto maior for a duração do tratamento com a HAART e sendo este efeito semelhante em todas as classes terapêuticas usadas nesta terapia como a utilização de inibidores de prótase ou inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (Agarwal e Agarwal, 2014). A redução da incidência dos cancros directamente relacionados com VIH foi mais notória principalmente devido à diminuição da incidência do sarcoma de Kaposi e do linfoma não-Hodgkin, mais propriamente dos subtipos linfoma difuso das grandes células B e do sistema nervoso central (embora continuem substancialmente elevados) (Chao et al., 2012; Crum-Cianflone et al., 2009; Engels et al., 2008; Engels, Pfeiffer, et al., 2006; International Collaboration on HIV and Cancer, 2000; Newnham et al., 2005; Patel et al., 2008; Shiels, Pfeiffer, Gail, et al., 2011).

Ao contrário do que se verifica com os cancros directamente relacionados com o VIH, o diagnóstico de cancros não directamente relacionados com o VIH na população com VIH tem vindo a aumentar, provavelmente devido ao aumento da esperança média de vida atribuída por esta terapia, levando assim a que os cancros designados como directamente relacionados com o VIH que até então representavam a maioria dos cancros diagnosticados em pessoas com VIH perdessem parte da importância para os

cancros não directamente relacionados com o VIH como o linfoma de Hogkin, cancro do pulmão, cancro do fígado, cancro anal, cancro do rim e cancros do pescoço e da cabeça, que aumentaram muito a sua incidência e assumiram a maior parte da responsabilidade pela morbilidade e mortalidade na era desta terapia antirretroviral. Representam, em muitos estudos, a maioria dos cancros diagnosticados nesta era como se verifica num estudo efectuado nos Estados Unidos que detectou uma descida no número de mortes por cancros designados como directamente relacionados com o VIH em pacientes com VIH de 6,3% para 3,9% do período 1980-1990 para o período 1996-2006, enquanto que o número de mortes por cancros não directamente relacionados com o VIH aumentou cerca de 0,5% nos mesmos períodos embora a idade de morte tenha sofrido um aumento passando dos 39 anos em 1996 para os 49 em 2004 apesar de continuar a ser mais baixa na população com VIH do que na restante população. Um estudo publicado em 2006 corrobora estes dados, descrevendo uma subida de 6,4% em 1994 para 10,9% em 1998 dos números de mortes por cancros não directamente relacionados com o VIH em indivíduos infectados (Agarwal e Agarwal, 2014; Bonnet et al., 2009; Borges et al., 2013; Cadranel et al., 2006; Crum-Cianflone et al., 2009; Engels et al., 2008; Gopal et al., 2014; Palella et al., 2006; Park et al., 2014; Patel et al., 2008; Schmidt, 2010; Shiels, Pfeiffer, Gail, et al., 2011).

Apesar de muitos cancros terem sofrido uma alteração da sua incidência, quer um aumento quer uma diminuição, alguns estudos sugerem que outros cancros, por outro lado, permaneceram estáveis como o cancro do colo do útero, cancro da orofaringe, cancro do pénis, cancro da vagina, cancro da vulva, cancro da língua, da boca, da faringe, cancro anal, do fígado e cancro de pele, embora resultados de outros estudos sejam contraditórios (Chaturvedi et al., 2009; Clifford et al., 2005).

Para o linfoma não-Hodgkin, a incidência só diminuiu nesta era em indivíduos com a contagem de células T CD4<sup>+</sup> abaixo de 500 células/mm<sup>3</sup>, pois para indivíduos com mais do que 500 células/mm<sup>3</sup> a incidência permaneceu semelhante à de antes da introdução desta terapia. Segundo o mesmo estudo, o motivo pelo qual a incidência do linfoma de Hodgkin aumentou depois da introdução da terapia antirretroviral é devido ao facto de esta aumentar o sistema imunitário de algumas pessoas infectadas com VIH para estados intermédios, nomeadamente a contagem de células T CD4<sup>+</sup> para valores entre 225-249 células/mm<sup>3</sup>, situação onde a incidência do linfoma de Hodgkin é mais acentuada (Engels et al., 2008), por outro lado alguns estudos sugerem que a HAART aumenta a incidência do linfoma de Hodgkin através do aumento da estimulação das

células B e do número de células infectadas com o vírus Epstein-Barr o que pode aumentar a incidência de cancro associados a este vírus como o linfoma de Hodgkin (Patel et al., 2008).

Segundo Shiels, Pfeiffer, Hall, et al. (2011) a HAART não só melhora o sistema imunitário das pessoas com VIH como controla as infecções com vírus oncogénicos associados ao aumento do risco de desenvolvimento de alguns cancros como o vírus Epstein-Barr no linfoma não-Hodgkin, o VHH-8 no sarcoma de Kaposi ou o VPH no cancro do colo do útero, podendo esta ser uma explicação para a diminuição da incidência destes cancros depois da introdução desta terapia (Shiels, Pfeiffer, Hall, et al., 2011).

De acordo com uma análise feita por Chao et al. (2012), os agentes antirretrovirais podem ter propriedades anticancerígenas para além de manter o sistema imunitário em níveis funcionais. De modo a avaliar estas características atribuídas aos agentes antirretrovirais têm sido desenvolvidos alguns estudos onde se tem observado que os mecanismos anticancerígenos incluem a inibição das vias da fosfoinositol-3-cinase ou proteína cinase B e a indução de stress e autofagia do retículo endoplasmático que resulta na apoptose. Tem-se vindo a verificar ainda que os inibidores de protease têm a capacidade de parar o ciclo celular e induzir a morte celular e que os inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa induzem alterações conformacionais que resultam na diminuição da actividade enzimática, reduzindo o crescimento celular e induzindo a diferenciação (Chao et al., 2012).

Por outro lado Schmidt (2010), defende que a própria HAART induz por si própria o aumento do risco de cancro. Estudos efectuados no sentido de perceber melhor este dado descobriram que o risco de desenvolver cancros designados como não directamente relacionados com o VIH está aumentado em indivíduos com VIH, comparando com a população em geral, desde a implementação desta terapia e também que o uso de inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa está associado ao aumento do risco de desenvolver estes mesmos cancros, principalmente o linfoma de Hodgkin (Schmidt, 2010). À semelhança de Schmidt (2010), Barbaro e Barbarini (2007) sugerem que o aumento de certos cancros depois da implementação da HAART se deve ao aumento da sobrevivência fornecido por esta terapia que permite uma exposição mais prolongada a vírus oncogénicos, em conjunto com uma restauração deficiente do sistema imunitário com supressão imunológica moderada e instabilidade

genómica conduzindo assim ao desenvolvimento de tumores (Barbaro e Barbarini, 2007).

Ultimamente, tem-se vindo a verificar ainda que os pacientes com cancros não directamente relacionados com o VIH têm um prognóstico mais complicado pois manifestam um desenvolvimento de cancro mais acentuado no diagnóstico, com uma progressão mais rápida e metástases frequentes, maior taxa de recaídas e uma resposta terapêutica mais fraca (Agarwal e Agarwal, 2014).

Num estudo efectuado em 2000 onde se procedeu à comparação da incidência de cancros directamente relacionados com o VIH em indivíduos com VIH entre o período antes e depois da introdução da HAART observou-se que a taxa de incidência do sarcoma de Kaposi diminuiu de 15,2 por 1000 pessoas-ano do período pré HAART para 4,9 por 1000 pessoas-ano no período pós, à semelhança do que sucedeu com a taxa de incidência do linfoma não-Hodgkin que sofreu uma diminuição de 6,2 por 1000 pessoas-ano do período pré para 3,6 por 1000 pessoas-ano no período pós introdução desta terapia (International Collaboration on HIV and Cancer, 2000).

No que diz respeito à incidência de cancros não directamente relacionados com o VIH, um estudo feito em pessoas com VIH na Itália onde se calculou esta incidência no período pré HAART (1985-1996) e o período pós HAART (1997-2011) verificou-se um aumento de incidência de 1 caso em 1000 pessoas-ano para 4,5 casos em 1000 pessoas-ano de um período para o outro (Agarwal e Agarwal, 2014), à semelhança dos dados retirados de outro estudo realizado nos Estados Unidos onde a incidência destes cancros aumentou de 8,2% do período entre 1991 e 1995 para 48,3% no período entre 2001 e 2005 (Shiels, Pfeiffer, Gail, et al., 2011). Outros estudos conduzidos no sentido de melhor entender o impacto da HAART na incidência dos cancros não directamente relacionados com o VIH detectaram que o aumento da esperança média de vida por esta atribuído resultou num aumento da incidência destes cancros em mais de 12 vezes em pessoas com VIH comparativamente a pessoas sem VIH, sendo o aumento tanto maior quanto maior a idade dos indivíduos, principalmente a partir dos 40 anos (Deeken et al., 2012).

Embora a introdução da HAART tenha reduzido as mortes pela infecção por VIH e as taxas de doenças oportunistas, ao melhorar as condições de vida e a própria

sobrevivência à infecção por VIH, aumentou a importância necessária a ter em conta para outros problemas de saúde na população infectada com o VIH como lipoatrofia, lipoacumulação, hiperglicemia por resistência à insulina, hiperlipidémia, doenças cardiovasculares pulmonares, osteopenia e doenças hepáticas crónicas principalmente por infecções virais crónicas pelo VHB ou pelo VHC (Palella et al., 2006).

### 7.1. Impacto no tratamento do cancro

A terapêutica do cancro é normalmente determinada pelo primeiro local onde o cancro se desenvolve, pela sua progressão e pela maneira como está a afectar o doente. Compreende cirurgia, radioterapia e quimioterapia, excepto em doentes com estágios mais avançados da doença onde os cuidados paliativos serão a melhor intervenção (Deeken et al., 2012). Embora este seguimento terapêutico seja o melhor em caso de cancro, a elevada incidência desta doença em pessoas com VIH trouxe um desafio na medicina, uma vez que a administração de tratamentos concomitantes para o cancro e para o VIH não é fácil. Dado que um número baixo de células T CD4<sup>+</sup> tem sido associado ao aumento do risco de desenvolver certos cancros, um dos principais objectivos da terapêutica deverá ser manter os níveis destas células altos (Bonnet et al., 2009).

Estudos têm sido conduzidos no sentido de descobrir quais as melhores opções terapêuticas para indivíduos com ambos os problemas de modo a evitar a suspensão da HAART durante a quimioterapia e evitar sobreposição de toxicidades, alteração de efectividade de uma terapêutica devido à outra e interacções de fármacos (Barbaro e Barbarini, 2007; Deeken et al., 2012; Schmidt, 2010). Sabe-se que alguns agentes utilizados na HAART apresentam toxicidades que se sobrepõem às que normalmente ocorrem na quimioterapia (mielossupressão, neuropatias, fadiga, anorexia, náuseas e diarreias) (Ammassari et al., 2001; Deeken et al., 2012), aumentando os efeitos adversos desta, tornando-a intolerável. Nestes casos, talvez seja possível alterar os agentes utilizados na terapia antirretroviral ou o fármaco utilizado na quimioterapia em vez de parar a terapia antirretroviral ou a quimioterapia (Deeken et al., 2012). Por exemplo, descobriu-se uma interacção entre o sunitinib, fármaco usado no tratamento do cancro, e dois regimes de medicação para o VIH (ritonavir e efavirenz) devido a uma interacção com a enzima CYP3A4 que provoca efeito adverso ao sunitib, uma vez que é nesta

enzima que o mesmo é metabolizado. O ritonavir é um inibidor de protéase que inibe a actividade enzimática resultando numa toxicidade por sunitib. O efavirenz é um inibidor não nucleósido da transcriptase reversa que, ao contrário do ritonavir, limita o efeito do sunitib por aumento da actividade da enzima. Detectou-se, que nestes casos, as doses de sunitib podem provavelmente ser ajustadas evitando-se assim a descontinuação de uma das terapias (Deeken et al., 2012; Schmidt, 2010). Segundo Barbaro e Barbarini (2007) a necessidade da suspensão da HAART durante a quimioterapia depende do tipo e estadio do cancro e do estadio da infecção por VIH (Barbaro e Barbarini, 2007).

**Tabela 1.** Reacções adversas de agentes utilizados na terapia antiretroviral altamente activa semelhantes a reacções adversas da quimioterapia. Adaptado de Deeken et al. (2012).

| <b>Agentes antirretrovirais utilizados no tratamento da infecção por VIH</b>                                                   | <b>Reacções adversas</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Zidovudina                                                                                                                     | Mielossupressão          |
| Didanosina, Estavudina                                                                                                         | Neuropatia               |
| Tenofovir, Indinavir                                                                                                           | Nefrotoxicidade          |
| Inibidores da protéase, Zidovudina, Didanosina                                                                                 | Emese/Náuseas            |
| Nelfinavir, Lopinavir                                                                                                          | Diarreia                 |
| Inibidores não nucleósídeos da transcriptase reversa, inibidores da protéase, inibidores nucleósídeos da transcriptase reversa | Hepatotoxicidade         |

## 8. Conclusão

A infecção por VIH e a doença por ele causada, a SIDA, surgiu por volta de 1980 e é responsável por uma elevada mortalidade e morbilidade. Estas devem-se essencialmente à supressão do sistema imunitário caracterizada por uma redução do número das células T CD4<sup>+</sup>, que leva a uma maior predisposição das pessoas infectadas a desenvolver outras doenças que contribuem para esta mortalidade e morbilidade, como o cancro.

De facto, desde o despoletar da infecção por VIH que se tem verificado um aumento do risco de incidência de determinados cancros, tendo-se mesmo estabelecido as definições de cancros directamente relacionados com o VIH e cancros não directamente relacionados com o VIH. Os cancros definidos como directamente relacionados com o VIH foram o sarcoma de Kaposi, o linfoma não-Hodgkin e o cancro do colo do útero. Esta definição foi sugerida pelo centro de controlo de doenças e empregada em 1993, altura em que estes cancros eram encontrados nos diversos estudos como os mais comuns na população com VIH, mais propriamente o sarcoma de Kaposi e o linfoma não-Hodgkin enquanto que o cancro do colo do útero era normalmente o mais comum em mulheres com VIH.

Quando foi introduzida a HAART em 1996 que consiste num conjunto de agentes antirretrovirais administrados simultaneamente, verificou-se uma melhoria do sistema imunitário das pessoas infectadas com VIH verificando-se um aumento do número de células T CD4<sup>+</sup> com consequente redução do avanço da infecção por VIH para SIDA e diminuição da mortalidade e morbilidade provocadas por esta infecção.

A melhoria das condições de vida para os indivíduos infectados com VIH após a introdução da HAART conduziu a uma diminuição da incidência dos cancros directamente relacionados com o VIH, principalmente do sarcoma de Kaposi e do linfoma não-Hodgkin. Esta diminuição é associada ao facto da incidência destes dois cancros ser principalmente influenciada pela imunossupressão e uma vez que esta terapia melhora o sistema imunitário resulta numa diminuição da incidência dos mesmos. Em contrapartida, desde a introdução da HAART que se tem verificado um aumento da incidência de cancros não directamente relacionados com VIH em pessoas seropositivas, provavelmente porque a imunossupressão não é o principal factor de risco ao desenvolvimento destes cancros. Este aumento está principalmente associado ao

aumento da esperança média de vida nesta população o que permitiu o tempo necessário para que estes cancros se desenvolvam e aumentou o tempo de contacto desta população com alguns factores de risco como os agentes cancerígenos do tabaco, o álcool ou certas coinfeções com outros vírus. Alguns efeitos produzidos pela utilização da HAART podem também contribuir para o aumento do risco de desenvolvimento de alguns cancros uma vez que se pensa que alguns dos agentes antirretrovirais usados nesta terapia contribuam de alguma maneira como agentes carcinogénicos.

O risco elevado de cancros não directamente relacionados com o VIH na população com VIH, como o cancro do pulmão, o linfoma de Hodgkin, o cancro anal e o carcinoma hepatocelular, determinou a importância da prevenção e da detecção precoce de cancros nesta população. Por este motivo, devem ser desenvolvidos programas de cessação tabágica de modo a reduzir a incidência do cancro do pulmão e de outros cancros, bem como se deve proceder à prevenção e tratamento das infecções virais pelo VHB e VHC para prevenir o cancro do fígado e à vacinação contra o VPH de modo a reduzir a incidência dos cancros associados à infecção por este vírus como o cancro anal e cancro do colo do útero, para os quais devem também ser desenvolvidos rastreios. Os rastreios devem ainda ser realizados para outros cancros com risco normalmente aumentado em pessoas com VIH bem como devem ser conduzidos programas de informação e ajuda para estas pessoas de modo a dar-lhes a conhecer os factores de risco associados ao desenvolvimento de cancros para que os possam evitar e assim diminuir o risco do desenvolvimento dos mesmos.

Por fim, é necessário um estudo aprofundado de terapias viáveis a aplicar simultaneamente para o tratamento do VIH e do cancro para que se evite paragens ou ajustes de doses, quer na terapia antirretroviral, quer na terapia do cancro nos indivíduos com as duas situações.

## Bibliografia

- Agarwal, L., e Agarwal, A. (2014). Epidemiological trends of cancers in AIDS patients. *HIV & AIDS Review*, 13(1), 6–9. doi:10.1016/j.hivar.2013.11.002
- Ajita, K., Rajeev, S., e Sweta, K. (2009). ORAL NON-HODGKIN ' S LYMPHOMA IN PATIENT WITH HIV : A CASE REPORT. *Pravara Med Rev*, 1(4), 24–26.
- Allardice, G. M., Hole, D. J., Brewster, D. H., Boyd, J., e Goldberg, D. J. (2003). Incidence of malignant neoplasms among HIV-infected persons in Scotland. *British Journal of Cancer*, 89(3), 505–7. doi:10.1038/sj.bjc.6601139
- Alves, L., Bastos, J., e Lunet, N. (2009). Evolução da mortalidade por cancro do pulmão em Portugal (1955-2005). *Revista Portuguesa de Pneumologia*, XV(4), 575–587.
- Ammassari, A., Murri, R., Pezzotti, P., Trotta, M. P., Ravasio, L., Longis, P. De, ... Antinori, A. (2001). Self Reported Symptoms and Medication Side Effects Influence Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy in Persons With HIV Infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 28, 445–449.
- Anjos, S. D. J. S. B. dos, Vasconcelos, C. T. M., Franco, E. S., Almeida, P. C. de, e Pinheiro, A. K. B. (2010). Fatores de risco para câncer de colo do útero segundo resultados de IVA, citologia e cervicografia. *Revista Da Escola de Enfermagem*, 44(4), 912–920.
- Babjuk, M., Burger, M., Zigeuner, R., Shariat, S., Rhijn, B. Van, Compérat, E., ... Rouprêt, M. (2013). *Guidelines on Bladder Cancer ( TaT1 and CIS )* (pp. 1–42).
- Barbaro, G., e Barbarini, G. (2007). HIV infection and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy (Review). *Oncology Reports*, 17(5), 1121–1126. doi:10.3892/or.17.5.1121
- Belhadj, H., Rasanathan, J. J. K., Denny, L., e Broutet, N. (2013). Sexual and reproductive health and HIV services: integrating HIV/AIDS and cervical cancer prevention and control. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 121 Suppl , S29–34. doi:10.1016/j.ijgo.2013.02.002
- Biggar, R. J., Chaturvedi, A. K., Goedert, J. J., e Engels, E. a. (2007). AIDS-related cancer and severity of immunosuppression in persons with AIDS. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(12), 962–72. doi:10.1093/jnci/djm010
- Biggar, R. J., Jaffe, E. S., Goedert, J. J., Chaturvedi, A., Pfeiffer, R., e Engels, E. a. (2006). Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood*, 108(12), 3786–91. doi:10.1182/blood-2006-05-024109

- Biggar, R. J., Kirby, K. a, Atkinson, J., McNeel, T. S., e Engels, E. (2004). Cancer risk in elderly persons with HIV/AIDS. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)*, 36(3), 861–8. [Consultado a 10-07-2014]. Retirado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15213571>
- Bonnet, F., Burty, C., Lewden, C., Costagliola, D., May, T., Bouteloup, V., ... Morlat, P. (2009). Changes in Cancer Mortality among HIV-Infected Patients: The Mortalité 2005 Survey. *Clinical Infectious Diseases*, 48(5), 633–639. doi:10.1086/596766
- Borges, Á. H., Silverberg, M. J., Wentworth, D., Grulich, A. E., Fätkenheuer, G., Mitsuyasu, R., ... INSIGHT SMART, ESPRIT, SILCAAT, S. G. (2013). Predicting risk of cancer during HIV infection: the role of inflammatory and coagulation biomarkers. *AIDS*, 27(9), 1433–1441. doi:10.1097/QAD.0b013e32835f6b0c.Predicting
- Bower, M., Powles, T., Nelson, M., Shah, P., Cox, S., Mandelia, S., e Gazzard, B. (2003). HIV-related lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)*, 17(3), 371–5. doi:10.1097/01.aids.0000050788.28043.cf
- Braga, P., Carvalho, S., Gomes, M., Guerra, L., Lúcio, P., Marques, H., ... Teixeira, A. (2010). ANÁLISE ECONÓMICA DE RITUXIMAB Em Associação com Ciclofosfamida , Vincristina e Prednisolona no Tratamento de Doentes com Linfoma Folicular Avançado em Portugal. *Acta Médica Portuguesa*, 23(6), 1025–1034.
- Breda, E., Catarino, R. J. F., Azevedo, I., Monteiro, E., e Medeiros, R. (2010). Epstein-barr virus detection in nasopharyngeal carcinoma - implications in a low-risk area. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 76(3), 310–315.
- Britto, A. V. De. (1997). Câncer de estômago : fatores de risco. *Caderno de Saúde Pública*, 13(1), 7–13.
- Burke, M., Furman, a, Hoffman, M., Marmor, S., Blum, a, e Yust, I. (2004). Lung cancer in patients with HIV infection: is it AIDS-related? *HIV Medicine*, 5(2), 110–4. [Consultado a 16-07-2014]. Retirado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15012651>
- Cadranel, J., Garfield, D., Lavolé, a, Wislez, M., Milleron, B., e Mayaud, C. (2006). Lung cancer in HIV infected patients: facts, questions and challenges. *Thorax*, 61(11), 1000–8. doi:10.1136/thx.2005.052373
- Castro, T. M. P. G., Neto, C. E. R., Scala, K. A., e Scala, W. A. (2004). Manifestações orais associada ao papilomavírus humano (HPV) conceitos atuais: revisão bibliográfica. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 70(4), 546–550.
- Chao, C., Leyden, W. a, Xu, L., Horberg, M. a, Klein, D., Towner, W. J., ... Silverberg, M. J. (2012). Exposure to antiretroviral therapy and risk of cancer in HIV-infected persons. *AIDS (London, England)*, 26(17), 2223–31. doi:10.1097/QAD.0b013e32835935b3

- Chao, C., Xu, L., Abrams, D., Leyden, W., Horberg, M., Towner, W., ... Silverberg, M. (2010). Survival of Non-Hodgkin Lymphoma Patients with and without HIV-Infection in the Era of Combined Antiretroviral Therapy. *AIDS*, 24(11), 1765–1770. doi:10.1097/QAD.0b013e32833a0961.Survival
- Chaturvedi, A. K., Madeleine, M. M., Biggar, R. J., e Engels, E. a. (2009). Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(16), 1120–30. doi:10.1093/jnci/djp205
- Chiao, E. Y., Krown, S. E., Stier, E. A., e Schrag, D. (2005). A Population-Based Analysis of Temporal Trends in the Incidence of Squamous Anal Canal Cancer in Relation to the HIV Epidemic. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 40(4), 451–455.
- Chirenje, Z. M. (2004). HIV and cancer of the cervix. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 19(2), 269–276. doi:10.1016/j.bpobgyn.2004.10.002
- Clifford, G. M., Polesel, J., Rickenbach, M., Dal Maso, L., Keiser, O., Kofler, A., ... Franceschi, S. (2005a). Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(6), 425–32. doi:10.1093/jnci/dji072
- Clifford, G. M., Polesel, J., Rickenbach, M., Dal Maso, L., Keiser, O., Kofler, A., ... Franceschi, S. (2005b). Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 97(6), 425–32. doi:10.1093/jnci/dji072
- Colombo, N., Carinelli, S., Colombo, A., Marini, C., Rollo, D., e Sessa, C. (2012). Cervical cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 23(7), vii27–32. doi:10.1093/annonc/mds268
- Colombrini, M. R. C., Lopes, M. H. B. de M., e Figueiredo, R. M. de. (2006). Adesão à terapia antiretroviral para HIV/AIDS \*. *Revista Da Escola de Enfermagem USP*, 40(4), 576–581.
- Correia, A. I. L. da S. (2011). *Prevenção do Cancro do Colo do Útero*.
- Crepaz, N., Hart, T. A., e Marks, G. (2004). Highly Active Antiretroviral Therapy and Sexual Risk Behavior. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 292(2), 224–236.
- Crum-Cianflone, N., Hullsiek, K. H., Marconi, V., Weintrob, A., Ganesan, A., Barthel, R. V., ... Wegner, S. (2009). Trends in the Incidence of Cancer among HIV-Infected Persons and the Impact of Antiretroviral Therapy: A 20-Year Cohort Study. *AIDS*, 23(1), 41–50. doi:10.1097/QAD.0b013e328317cc2d.Trends
- Cunha, A. R. B., e Areias, J. A. A. P. (2010). *CANCRO GÁSTRICO E HELICOBACTER PYLORI*.

- Deeken, J. F., Tjen-A-Looi, A., Rudek, M. a, Okuliar, C., Young, M., Little, R. F., e Dezube, B. J. (2012). The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 55(9), 1228–35. doi:10.1093/cid/cis613
- Denslow, S. a, Westreich, D. J., Firnhaber, C., Michelow, P., Williams, S., e Smith, J. S. (2011). Bacterial vaginosis as a risk factor for high-grade cervical lesions and cancer in HIV-seropositive women. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 114(3), 273–7. doi:10.1016/j.ijgo.2011.03.011
- Engels, E. a, Biggar, R. J., Hall, H. I., Cross, H., Crutchfield, A., Finch, J. L., ... Goedert, J. J. (2008). Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer*, 123(1), 187–94. doi:10.1002/ijc.23487
- Engels, E. a, Brock, M. V, Chen, J., Hooker, C. M., Gillison, M., e Moore, R. D. (2006). Elevated incidence of lung cancer among HIV-infected individuals. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 24(9), 1383–8. doi:10.1200/JCO.2005.03.4413
- Engels, E. a, Pfeiffer, R. M., Goedert, J. J., Virgo, P., McNeel, T. S., Scoppa, S. M., e Biggar, R. J. (2006). Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS (London, England)*, 20(12), 1645–54. doi:10.1097/01.aids.0000238411.75324.59
- Fauci, A. S. (2003). HIV SPECIAL HIV and AIDS : 20 years of science. *Nature Medicine*, 9(7), 839–843.
- Ferlay, J., Autier, P., Boniol, M., Heanue, M., Colombet, M., e Boyle, P. (2007). Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 18(3), 581–92. doi:10.1093/annonc/mdl498
- Franceschi, S. F. (2001). HIV AND CANCER IN AFRICA. *Int. J. Cancer*, 92, 621.
- Frisch, M., Biggar, R. J., Engels, E. a, e Goedert, J. J. (2001). Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 285(13), 1736–45. [Consultado a 10-07-2014]. Retirado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11277828>
- Gichangi, P., De Vuyst, H., Estambale, B., Rogo, K., Bwayo, J., e Temmerman, M. (2002). HIV and cervical cancer in Kenya. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 76(1), 55–63. [Consultado a 30-08-2014]. Retirado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11818095>
- Gomes, M. A., Priolli, D. G., Tralhão, J. G., Botelho, M. F. (2013). Hepatocellular carcinoma: epidemiology, biology, diagnosis, and therapies. *Revista Da*

- Associação Médica Brasileira* (1992), 59(5), 514–24.  
doi:10.1016/j.ramb.2013.03.005
- Gonçalves, L. (2007). Prevenção do cancro do esófago. In *Prevenção em gastroenterologia* (pp. 17–34).
- Gopal, S., Achenbach, C. J., Yanik, E. L., Dittmer, D. P., Eron, J. J., e Engels, E. A. (2014). Moving Forward in HIV-Associated Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 32(9), 876–880.
- Graf, L., Gillessen, S., e Korte, W. (2007). HIV-Associated Kaposi ' s Sarcoma with a High CD4 Count and a Low Viral Load. *The New England Journal of Medicine*, 357(13), 1352–1353.
- Grulich, a E., Wan, X., Law, M. G., Coates, M., e Kaldor, J. M. (1999). Risk of cancer in people with AIDS. *AIDS (London, England)*, 13(7), 839–43. [Consultado a 16-07-2014]. Retirado de <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3377813&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Grulich, A. E., Li, Y., McDonald, A., Correll, P. K. L., Law, M. G., e Kaldor, J. M. (2002). Rates of non-AIDS-defining cancers in people with HIV infection before and after AIDS diagnosis. *AIDS (London, England)*, 16(8), 1155–61. [Consultado a 16-07-2014]. Retirado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12004274>
- Grulich, A. E., Vajdic, C. M., e Cozen, W. (2007). Altered immunity as a risk factor for non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 16(3), 405–408. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-1070
- Hensel, M., Goetzenich, A., Lutz, T., Stoehr, A., Moll, A., Rockstroh, J., ... Mosthaf, F. (2011). HIV and cancer in Germany. *Deutsches Ärzteblatt International*, 108(8), 117–22. doi:10.3238/arztebl.2010.0117
- Hespanhol, V., Parente, B., Araújo, A., Cunha, J., Fernandes, A., Figueiredo, M. ., ... Queiroga, H. (2013). Cancro do pulmão no norte de Portugal : um estudo de base hospitalar. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 19(6), 245–251.
- Hessol, N. A., Seaberg, E. C., Massad, L. S., Melnick, S., Abulafia, O., e Levine, A. M. (2004). Cancer Risk Among Participants in the Women ' s Interagency HIV Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 36(4), 978–985.
- International Collaboration on HIV and Cancer. (2000). Highly Active Antiretroviral Therapy and Incidence of Cancer in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults. *Journal of the National Cancer Institute*, 92, 1823–30. [Consultado a 10-07-2014]. Retirado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11078759>

- Jalisi, S. (2005). Management of the Clinically Negative Neck in Early Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity. *Otolaryngologic Clinics Og North America*, 38, 37–46. doi:10.1016/j.otc.2004.09.002
- Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E., e Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 61(2), 69–90. doi:10.3322/caac.20107
- Jemal, A., Center, M. M., DeSantis, C., e Ward, E. M. (2010). Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 19(8), 1893–907. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0437
- Keller, M. J., Burk, R. D., Xie, X., Anastos, K., Massad, L. S., Minkoff, H., ... Strickler, H. D. (2012). Risk of Cervical Precancer and Cancer Among HIV-Infected Women With Normal Cervical Cytology and No Evidence of Oncogenic HPV Infection. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 308(4), 362–369.
- Koche, B., Hohmann, C. B., Lima, A. C., Becker, F. L., e Bonamigo, R. R. (2010). Sarcoma de Kaposi associado a corticoterapia sistêmica. *Revista Da AMRIGS*, 54(2), 202–205.
- Mbulaiteye, S. M., Bhatia, K., Adebamowo, C., e Sasco, A. J. (2011). HIV and cancer in Africa: mutual collaboration between HIV and cancer programs may provide timely research and public health data. *Infectious Agents and Cancer*, 6(16), 12. doi:10.1186/1750-9378-6-16
- Medeiros, A. P. de, Menezes, M. de F. B. de, e Napoleão, A. A. (2011). Fatores de risco e medidas de prevenção do câncer de próstata: subsídios para a enfermagem. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 64(2), 385–388.
- Mendes, V. (2008). Prevenir o Cancro do Cólon e Recto. *GE*, 15, 153–155.
- Mertens, T. E., e Low-Beer, D. (1996). HIV and AIDS : where is the epidemic going ?\*. *Bulletin of the World Health Organization*, 74(2), 121–129.
- Mocroft, A., Kirk, O., Clumeck, N., Gargalianos-Kakolyris, P., Trocha, H., Chentsova, N., ... Lundgren, J. D. (2004). The changing pattern of Kaposi sarcoma in patients with HIV, 1994-2003: the EuroSIDA Study. *American Cancer Society*, 100(12), 2644–54. doi:10.1002/cncr.20309
- Newnham, a, Harris, J., Evans, H. S., Evans, B. G., e Møller, H. (2005). The risk of cancer in HIV-infected people in southeast England: a cohort study. *British Journal of Cancer*, 92(1), 194–200. doi:10.1038/sj.bjc.6602273
- Nunes, J., Marinho, R. T., Raposo, J., e Veloso, J. (2010). INFLUÊNCIA DA REPLICAÇÃO DO VÍRUS DA HEPATITE C Em Linfoma Esplênico de Células Vilosas. *Acta Medica Portuguesa*, 23(5), 941–944.

- Nunes, P., Pimentel, F. L., Pina, F., e Rolo, F. (2010). Registo Nacional de Cancro da Próstata, em Portugal – ReNaCaP. *Acta Urologica*, 3, 39–45.
- Palella, F. J., Baker, R. K., Moorman, A. C., Chmiel, J. S., Wood, K. C., Brooks, J. T., e Holmberg, S. D. (2006). Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* (1999), 43(1), 27–34. doi:10.1097/01.qai.0000233310.90484.16
- Park, L. S., Tate, J. P., Rodriguez-barradas, M., Rimland, D., e Goetz, M. B. (2014). Cancer incidence in HIV-infected versus uninfected veterans : Comparison of cancer registry and ICD-9 code diagnoses. *J AIDS Clin Res*, 5(7).
- Patel, P., Hanson, D. L., Sullivan, P. S., Novak, R. M., e Moorman, A. C. (2008). Incidence of Types of Cancer among HIV-Infected Persons Compared with the General Population in the United States , 1992 – 2003. *Annals of Internal Medicine*, 148, 728–736. [Consultado a 30-08-2014]. Retirado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18490686>
- Piketty, C., Selinger-Leneman, H., Grabar, S., Duvivier, C., Bonmarchand, M., Abramowitz, L., ... Mary-Krause, M. (2008). Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS (London, England)*, 22(10), 1203–11. doi:10.1097/QAD.0b013e3283023f78
- Portal da Saúde. (2005). O que é o cancro? Como preveni-lo? [Consultado a 26-08-2014]. Disponível em <http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/ministeriosaude/doencas/cancro/cancro.htm>
- Portal da Saúde. (2012). Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). [Consultado a 26-08-2014]. Disponível em <http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/ministeriosaude/doencas/doencas+infecciosas/sida.htm>
- Quatan, N., Nair, S., Harrowes, F., e Hay, P. (2005). Should HIV patients be considered a high risk group for the development of prostate cancer? *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 87(6), 437–8. doi:10.1308/003588405X60696
- Ribeiro-Silva, A., e Zucoloto, S. (2003). O PAPEL DO VÍRUS EPSTEIN-BARR NA TUMORIGÊNESE HUMANA. *Medicina, Ribeirão Preto*, 36, 16–23.
- Rodrigues, V. (2002). Epidemiologia do cancro da mama. In *Manual de Ginecologia* (Vol. 34).
- Sahasrabuddhe, V. V., Shiels, M. S., McGlynn, K. a, e Engels, E. a. (2012). Hepatobiliary cancers in persons With HIV/AIDS in the United States. *Infectious Agents and Cancer*, 7(Suppl 1), O25. doi:10.1186/1750-9378-7-S1-O25

- Schmidt, C. (2010). The cancer-HIV/AIDS treatment conundrum. *Journal of the National Cancer Institute*, 102(21), 1615–7. doi:10.1093/jnci/djq447
- Serraino, D., Boschini, a, Carrieri, P., Pradier, C., Dorrucchi, M., Dal Maso, L., ... Rezza, G. (2000). Cancer risk among men with, or at risk of, HIV infection in southern Europe. *AIDS (London, England)*, 14(5), 553–9. [Consultado a 10-07-2014]. Retirado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10780718>
- Shiels, M. S., Cole, S. R., Kirk, G. D., e Poole, C. (2009). A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 52(5), 611–622. doi:10.1097/QAI.0b013e3181b327ca.A
- Shiels, M. S., Pfeiffer, R. M., Chaturvedi, A. K., Kreimer, A. R., e Engels, E. a. (2012). Impact of the HIV epidemic on the incidence rates of anal cancer in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*, 104(20), 1591–8. doi:10.1093/jnci/djs371
- Shiels, M. S., Pfeiffer, R. M., Gail, M. H., Hall, H. I., Li, J., Chaturvedi, A. K., ... Engels, E. a. (2011). Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(9), 753–62. doi:10.1093/jnci/djr076
- Shiels, M. S., Pfeiffer, R. M., Hall, H. I., Li, J., Goedert, J. J., Morton, L. M., ... Engels, E. A. (2011). Proportions of Kaposi Sarcoma, Selected Non-Hodgkin Lymphomas, and Cervical Cancer in the United States Occurring in Persons With AIDS , 1980–2007. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 305(14), 1450–1459.
- Sigel, K., Wisnivesky, J., Gordon, K., Dubrow, R., Justice, A., Brown, S. T., ... Crothers, K. (2012). HIV as an independent risk factor for incident lung cancer. *AIDS (London, England)*, 26(8), 1017–25. doi:10.1097/QAD.0b013e328352d1ad
- Silverberg, M. J., Chao, C., Leyden, W. a, Xu, L., Horberg, M. a, Klein, D., ... Abrams, D. I. (2011). HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 20(12), 2551–9. doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-0777
- Souto-de-Moura, M., e Pinto-de-Sousa, J. (2014). O que são na realidade os carcinomas da junção esófago-gástrica à luz do sistema atual da classificação TNM da UICC? *Revista Portuguesa de Cirurgia*, 28, 17–28.
- Spina, M., e Tirelli, U. (2004). HIV-related non-Hodgkin's lymphoma (HIV-NHL) in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART): some still unanswered questions for clinical management. *Annals of Oncology : Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 15(7), 993–5. doi:10.1093/annonc/mdh281

- Trindade, I., Almeida, M., Coimbra, F., Portela, C., Esperança, S., e Marques, H. (2011). Linfomas não-Hodgkin extraganglionares : uma análise retrospectiva. *Medicina Interna*, 18(1), 12–16.
- UNAIDS. (2006). *AIDS epidemic update* (p. 1). WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. [Consultado a 30-08-2014]. Retirado de [http://data.unaids.org/pub/epireport/2006/2006\\_epiupdate\\_en.pdf](http://data.unaids.org/pub/epireport/2006/2006_epiupdate_en.pdf)
- UNAIDS. (2009). *AIDS epidemic update. Tropical doctor* (Vol. 32, pp. 6–7). [Consultado a 30-08-2014]. Retirado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18570754>
- UNAIDS. (2013). *GLOBAL REPORT* (p. 5).
- Vasconcelos, C. A. da S. e, Oliveira, Joaquim Manuel Ferreira Casquilho, J. P. L. P., Malhado, J. A., Vera, J. A. V. da C., Caldeira, L. F. D. C., Doroana, M. M. S., e Marques, R. A. R. S. (2009). Recomendações Portuguesas para o Tratamento da Infecção VIH / sida. *Coordenação Nacional Para a Infecção VIH/sida*, 1–102.
- Velosa, J. (2011). Lesões Precursoras de Cancro do Fígado. *GE*, 18, 285–297.