



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES
VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV

Juliana de Brito Rangel

PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C E SEU IMPACTO
NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

RIO DE JANEIRO
2017

Juliana de Brito Rangel

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM INFECÇÃO HIV / AIDS E HEPATITES
VIRAIS
MESTRADO PROFISSIONAL – PPGHIV/HV**

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS DA HEPATITE C E SEU IMPACTO
NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO**

Sob a Orientação do Professor
Jorge Francisco da Cunha Pinto

e Co-orientação do Professor
Luiz Claudio Santos Thuler

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais na Área de Hepatitis Virais.

RIO DE JANEIRO

2017



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa - PROPG
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - CCBS
Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais - PPGHIV/HV

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Juliana de Brito Rangel

"Prevalência da infecção pelo Vírus da Hepatite C e seu impacto no prognóstico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço."

Aprovado(a) pela Banca Examinadora

Rio de Janeiro, 25 / 07 / 2017

Prof. MSc. Jorge Francisco da Cunha Pinto – UNIRIO/RJ
(orientador)

Prof. Dr.ª Fabiana Barbosa Assumpção de Souza – UNIRIO/RJ
(membro interno)

Prof.ª Dr.ª Anke Bergmann – INCA/RJ
(membro externo)

Prof. Dr. Dario José Hart Pontes Signorini – UNIRIO/RJ
(suplente interno)

Prof. MSc. Leonardo Areias Ferreira – UFF/RJ
(suplente externo)

R185 Rangel, Juliana de Brito
Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite C e seu impacto no prognóstico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço / Juliana de Brito Rangel. -- Rio de Janeiro, 2017.
63f

Orientador: Jorge Francisco da Cunha Pinto.
Coorientador: Luís Cláudio Santos Thuler.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais, 2017.

1. Hepatite C. 2. Câncer de cabeça e pescoço. I. Pinto, Jorge Francisco da Cunha, orient. II. Thuler, Luís Cláudio Santos, coorient. III. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus e aos meus pais por terem me dado a vida. Aos meus amados tios Julio e Marizete por terem me dado carinho, apoio e suporte para ter estudado.

Ao meu marido Julio e filhos Alice e Arthur que são a razão da minha felicidade.

A Dra. Glória minha eterna chefe por seu exemplo de dedicação à medicina.

Ao meu orientador Jorge por ter traçado o caminho que deveria seguir para alcançar este tão sonhado objetivo e por todo seu empenho com a nossa pós-graduação.

A minha querida amiga Vanessa por sua amizade e por ter incentivado minha matrícula no mestrado e principalmente por ter colocado na minha vida um anjo como o meu co-orientador Thuler.

Ao Thuler por não ter me deixado fraquejar, por sempre me apoiar e vibrar com o trabalho e por toda sua paixão em ensinar.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes avaliados neste estudo, que mesmo anonimamente e num momento de sofrimento contribuíram para o avanço da ciência.

Aos professores, coordenadores e funcionários do Programa de Pós-graduação em infecção HIV/AIDS e hepatites virais pela dedicação, atenção e conhecimento repassado. Em especial aos professores Dário, Fabiana, Jorge e Fernando Ferry pela motivação e apoio para conclusão da dissertação. E ao secretário David que está sempre pronto para ajudar.

Aos colegas da Pós-graduação pelo convívio acadêmico e amizade.

A toda banca pela disponibilidade em comparecer a defesa desta dissertação e por compartilhar o conhecimento.

RESUMO

RANGEL, Juliana de Brito. **Prevalência da infecção pelo Vírus da Hepatite C e seu impacto no prognóstico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço.** Dissertação (Mestrado em Medicina). Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO. Rio de Janeiro, 2017. 63 p.

Os cânceres de cabeça e pescoço (CCP) têm sido associados ao consumo de tabaco, de álcool e, mais recentemente, a infecções virais. A exposição crônica do trato aerodigestivo ao papiloma vírus humano (HPV) e ao vírus Epstein-Bar (EBV) leva ao desenvolvimento de lesões malignas nessa região. Além desses vírus, vários estudos sugerem que o vírus da hepatite C (HCV) possa ter ação oncogênica na etiologia do CCP. Alguns estudos mostraram maior prevalência de infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) entre os pacientes com câncer de cabeça e pescoço que aquela vista na população geral. O objetivo deste estudo é determinar a prevalência da infecção pelo HCV e seu impacto no prognóstico destes pacientes na nossa população. Foi conduzido uma coorte retrospectiva com pacientes com diagnóstico de neoplasia maligna na região da cabeça e pescoço que foram submetidos à sorologia para o HCV. Os pacientes foram divididos em dois grupos (CCECP= Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço e ONMCP = outras neoplasias malignas de cabeça e pescoço) e foram comparados os percentuais de soropositividade para o HCV, além das características demográficas, clínicas e sobrevida de cada grupo. A prevalência de infecção pelo vírus da hepatite C nos 330 casos de pacientes com cânceres em topografia de cabeça e pescoço foi de 8,5%, chegando a 12,5% nos cânceres típicos de CCP e 4,3% nos outros cânceres de cabeça e pescoço. Houve piora da sobrevida nos pacientes com CCEP positivos para HCV, e maior risco de se desenvolver uma segunda neoplasia primária em relação aos pacientes com ONMCP. Estes resultados foram superiores aos encontrados na população geral do Brasil que é 1,38%. É razoável considerar que a infecção pelo vírus da hepatite possa ser considerada um fator de risco para o CCP na nossa população. A infecção pelo HCV apresentou impacto negativo no

prognóstico destes pacientes.

Palavras-chave: Câncer de cabeça e pescoço, Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, Vírus da Hepatite C, Segunda neoplasia primária.

ABSTRACT

RANGEL, Juliana de Brito. **Hepatitis C virus infection prevalence and its impact on the prognosis of patients with head and neck cancer**. Dissertation (Masters in Medicine, Health Sciences). Biological and Health Sciences Center, Federal University of the State of Rio de Janeiro, RJ, 2017.63 p

Head and neck cancers (HNCs) have been associated with the consumption of tobacco, alcohol and more recently, the viral infections. The chronic exposition of the aero digestive tract to human virus papilloma (HPV) and to Epstein-Bar virus (EBV) leads to the development of malignant neoplasm in this region. Besides these viruses, several studies suggest that Hepatitis C virus (HCV) infection might have oncogenic action in the etiology of HNC. Some studies show a greater prevalence of HCV infection among patients with head and neck cancer than that seen in the general population. The purpose of this study is to determine the prevalence of the HCV infection and its impact on the prognosis of these patients in our population. A cohort retrospective has been conducted on patients with head and neck malignant neoplasm diagnosis who performed serology to HCV. The patients were divided into two groups: CCECP – head and neck Carcinoma cells and OMNCP – other head and neck malignant neoplasms; and were compared with the seropositivity percentage of the HCV; in addition to demographic characteristics, clinics and the survival of each group. The HCV infection prevalence in the 330 cases of patients with head and neck cancer was 8.5% reaching 12.5% in HNCs typical cancer and 4.3% in other head and neck cancer. There were survival decreases of the patients with CCEP positive to HCV, and a greater risk of developing a second primary neoplasm in relation to patients with ONMCP. These results were superior to those found in the regular population of Brazil that is of 1.38%. It is reasonable to consider that the Hepatitis C virus infection might be considered a risk factor to HNCs in our population. HCV infection has presented a negative impact over the prognosis of these patients.

Key-words: Head and neck cancer, head and neck Carcinoma cells, Hepatitis C virus, second primary neoplasm.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS
(Juliana de Brito Rangel)

Tabela 1. Características demográficas e epidemiológicas dos pacientes com neoplasias localizadas na região da cabeça e pescoço.....	42
Tabela 2. Características das neoplasias localizadas na região da cabeça e pescoço.....	43
Tabela 3. Prevalência de infecção pelo HCV em pacientes com neoplasias localizadas na região da cabeça e pescoço.....	45
Figura 1. Curvas de sobrevida comparando pacientes com e sem infecção pelo HCV.....	46

LISTA DE ABREVIações E SÍMBOLOS

(Juliana de Brito Rangel)

CCECP	Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço
CCP	Câncer de Cabeça e Pescoço
CDC	Center of Disease Control
CECP	Carcinoma Escamoso de Cabeça e Pescoço
CEO	Carcinoma Escamoso Oral
CHC	Carcinoma Hepato Celular
CO	Carcinoma Oral
DAA	Antiviral de Ação Direta
DST	Doença Sexualmente Transmissível
EBV	Epstein Barr Virus
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática
EUA	Estados Unidos da América
HBV	Hepatitis B virus
HCV	Hepatitis C Virus
HHV8	Human Herpesvirus 8
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPV	Human PapovavirusLNH / Linfoma Não / Hodgkin
LNHGB	Linfoma Não / Hodgkin de Grandes Células B
LP	Líquen Plano
LPO	Líquen Plano Oral
MCP	Múltiplos Cânceres Primários
ONMCP	Outras Neoplasias Malignas de Cabeça e Pescoço
RNA	Ácido Ribonucleico
TARV	Highly Active Antiretroviral Therapy – Terapia Antirretroviral de Alta Atividade
TNM	Tumor Node Metastase
UDI	Usuário de Drogas Injetáveis

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	12
REVISÃO DA LITERATURA.....	14
VÍRUS DA HEPATITE C	14
HEPATITE C E CÂNCER	20
CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO	24
CÂNCER DE CAVIDADE ORAL	28
CÂNCER DE FARINGE	28
CÂNCER DE LARINGE	29
GLÂNDULAS SALIVARES.....	29
CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO E O VÍRUS DA HEPATITE C	30
JUSTIFICATIVA.....	34
OBJETIVOS	35
OBJETIVO GERAL:	35
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	35
MATERIAIS E MÉTODOS.....	36
CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE:.....	36
CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:	36
COLETA DOS DADOS (FONTES E INSTRUMENTOS)	36
DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS DE PROGNÓSTICO (DESFECHOS)	37
VARIÁVEIS INDEPENDENTES E DESCRITIVAS	37
RESULTADOS.....	41
DISCUSSÃO	47
REFERÊNCIAS BIBIOGRÁFICAS	51

INTRODUÇÃO

Os cânceres de cabeça e pescoço (CCP) têm sido associados ao consumo de tabaco, de álcool e, mais recentemente, a infecções virais. A exposição crônica do trato aerodigestivo ao papiloma vírus humano (HPV) e ao vírus Epstein-Bar (EBV) leva ao desenvolvimento de lesões malignas nessa região (M.RETTIG; D'SOUZA, 2015). Além desses vírus, estudos sugerem que o vírus da hepatite C (HCV) possa ter ação oncogênica. Os principais tumores associados ao HCV são: linfoma não-Hodgkin, colangiocarcinoma intra-hepático e câncer de pâncreas (FIORINO et al., 2015). Somente recentemente o HCV vem ganhando destaque como possível fator de risco para o desenvolvimento do CCP.

De acordo com uma recente revisão sistemática da literatura, a associação entre HCV e carcinoma de células escamosas da boca foi descrita pela primeira vez em 1995 e até 2015, dez estudos já haviam abordado o tema (FIORINO et al., 2015). Entretanto, os autores concluem que essa associação permanecia controversa, não sendo possível apresentar conclusões inequívocas ou definitivas. Quanto ao impacto do HCV no prognóstico, estudo realizado por Hunt et al.(2005) mostrou não haver diferença na sobrevida global e na sobrevida livre de doença em 5 anos quando foram comparados pacientes com CCECP positivos e negativos para o HCV . Em 2016 este tema ganhou importante destaque após a publicação do estudo conduzido por Mahale et al.(2016) que mostrou associação estatisticamente significativa entre a infecção pelo HCV e os tumores não-orofaríngeos assim como os tumores de orofaringe positivos para o HPV .

A infecção pelo HCV é um problema de saúde pública mundial, alcançando prevalência de 2,8% na população humana, correspondendo a aproximadamente 185 milhões de pessoas, com notável variação geográfica, sendo responsável por cerca de 350.000 mortes por ano ao redor do mundo (MESSINA et al., 2014). No Brasil, dados do Ministério da Saúde, obtidos entre 2005 e 2009, mostraram que a prevalência da infecção pelo HCV na população das capitais era de 1,38%, indicando que cerca de 1,5 milhão de pessoas estão cronicamente infectadas (KRETZER et al., 2014). O HCV é a principal causa de cirrose hepática e de carcinoma hepatocelular (CHC) (MODI; LIANG, 2007; ANDRADE et al., 2009). Além

do fígado, o HCV pode atingir diversos outros órgãos e sua interação com o sistema imunológico é responsável por manifestações extra-hepáticas como crioglobulinemia, líquen plano e glomerulonefrite (ANDRADE et al., 2009; CACOUB et al., 2015). Estudos apontam que a proteína do capsídeo viral do HCV tem potencial oncogênico podendo atuar por meio de ação direta ou, principalmente, por mecanismos indiretos como morte e proliferação celular ou inflamação crônica; além disso, o HCV é capaz de induzir a produção de radicais livres (ANDRADE et al., 2009; KOIKE, 2013). Frente às controvérsias no papel da infecção pelo HCV no CCP e à escassez de estudos sobre sua influência no prognóstico desses pacientes, foi conduzido um estudo com o objetivo de determinar a prevalência da infecção pelo HCV em pacientes com CCP e comparar a sobrevida entre pacientes expostos e não expostos à infecção pelo HCV.

REVISÃO DA LITERATURA

VÍRUS DA HEPATITE C

O genoma do vírus da hepatite C (HCV) foi identificado em 1989 (CHOO et al., 1989). O HCV é um vírus envelopado de aproximadamente 9.6 kb que pertence à família *Flaviviridae*. Seu genoma é constituído por uma única molécula de RNA. Possui sete genótipos principais e mais de 70 subtipos. Os genótipos são numerados de 1 a 7, com os subtipos 1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 2c, 3a, 3b, 4a, 5a e 6a que apresentam diferentes prevalências no mundo. Apenas um único subtipo 7 foi descrito, tendo sido isolado no Canadá num imigrante africano. Os genótipos 1 e 3 são responsáveis por quase 50% e 30% dos casos, respectivamente, seguidos pelos genótipos 2,4,6 e 5. Por conta dessa grande variedade genética, torna-se um grande desafio o desenvolvimento de uma vacina e a criação de drogas pan-genotípicas. Os genótipos diferem em relação à sua taxa de replicação, mutação, tipo e gravidade da lesão hepática, e também quanto ao tipo de tratamento (KIM; CHANG, 2013; MESSINA et al., 2014).

O vírus da hepatite C tem um grande impacto na saúde pública em escala mundial. Infecta aproximadamente 185 milhões de pessoas ao redor do mundo, o que corresponde a 2,8% da população, com uma incidência global estimada em 3 a 4 milhões de novas infecções anuais. Mundialmente são estimadas 350.000 mortes anuais por complicações do HCV. Áreas com alta prevalência incluem a Ásia Central, Norte da África e Oriente Médio (>3,5%); moderada prevalência (1,5% a 3,5%) é encontrada no Sul e Sudeste da Ásia, África Subsaariana, Caribe, América Central e do Sul; e baixa prevalência (<1,5%) é notada na América do Norte e América Latina tropical (HANAFIAH et al., 2013). A hepatite viral C (HCV) possui uma significativa variação genética global, secundária às suas frequentes taxas de mutação e rápida evolução (MESSINA et al., 2014).

O número de mortes devido à infecção pelo HCV continua a aumentar globalmente: foram 333.000 em 1990, 499.000 em 2010 e 704.000 em 2013, esse dado reflete o maior pico de incidência a partir da segunda metade do século 20, quando procedimentos parenterais foram mais difundidos. A partir dos anos 90, ao introduzir a triagem dos hemoderivados para hepatite C, diminuiu o número de

infecções sem queda correspondente na mortalidade, uma vez que as mortes por cirrose e por CHC costumam ocorrer após 30 anos de infecção ativa. A infecção tem ressurgido em alguns países entre os usuários de drogas injetáveis e pacientes HIV positivos que fazem sexo com homens. Atualmente o maior grupo de risco para infecção pelo HCV são os usuários de drogas injetáveis, no qual a prevalência do anti-HCV positivo pode chegar a 67% WORLD HEALTH ORGANIZATION (2016).

Gower et al. (2014) realizaram uma ampla revisão dos dados da literatura a partir do ano 2000 para medir as prevalências da soropositividade para HCV, da viremia (paciente com infecção ativa pelo HCV) e dos genótipos. Concluíram que a prevalência da infecção pelo HCV é menor do que se supunha anteriormente em nível global. Dentre as razões citadas no trabalho estão extrapolações inadequadas: das taxas de prevalência em adultos para a população como um todo, sem ter sido considerado que indivíduos menores de 15 anos têm uma taxa de infecção muito baixa e maior taxa de cura espontânea; de áreas com alta prevalência regional para todo o país, o que ocorreu com os dados do Punjab em relação ao restante da Índia; e dos grupos de elevada prevalência para o total da população, como foi o caso de dados obtidos na China a partir de doadores de sangue remunerados. Além disso, a adoção de medidas de controle nos hemoderivados e mudanças de comportamento após a epidemia do vírus da imunodeficiência humana (HIV) contribuíram para a diminuição da infecção pelo HCV. Os estudos tendem a avaliar a prevalência de anti-HCV e assim englobam pacientes que não possuem a infecção ativa. O total de infecções ativas foi estimado em 80 milhões de pessoas. Porém a infecção pela HCV pode ser muito mais letal do que se imaginava, dado o número de óbitos secundários à infecção pelo HCV. Os genótipos mais prevalentes em ordem decrescente foram G1 (46%), G3 (22%), G2 (13%) e G4 (13%), G6 (2%) e G5 (1%).

A prevalência de anticorpos para o vírus da hepatite C (anti-HCV) nos EUA é de aproximadamente 1,6%, enquanto a prevalência de HCV-RNA é de 1,3%. O pico de prevalência é observado nas pessoas nascidas entre 1945 e 1964 CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (2010).

Estima-se uma prevalência de 1,5% na América Latina, o que corresponderia a 7,8 milhões de pessoas. Os países com o maior número de pacientes com infecção pelo HCV são Brasil, México e Colômbia (SZABO et al., 2011).

No Brasil, cerca de 1,5 milhão de pessoas estão cronicamente infectadas e apenas 12.000 pessoas estão em tratamento para hepatite C, o que reflete o grande número de indivíduos sem acesso ao diagnóstico. O número de casos confirmados de infecção pelo HCV (HCV-RNA +) é de 82.041 pessoas e 75% dos casos têm de 30 a 59 anos. A maioria deles está nas regiões mais populosas (Sudeste e Sul), possivelmente por serem regiões urbanizadas e com maior acesso ao sistema de saúde. O Ministério da Saúde realizou um estudo transversal entre 2005 a 2009 para estimar a prevalência de infecção pelo HCV na população das capitais, que foi de 1,38% (KRETZER et al., 2014).

Pereira et al. (2013) realizaram um estudo transversal nas 27 capitais brasileiras de 2005 a 2009 com 19.500 participantes entre 10 e 69 anos de idade. Foi realizada sorologia anti-HCV nos participantes e encontrada uma prevalência de 1,38% no Brasil. Em todas as regiões, indivíduos acima de 20 anos tiveram maior soropositividade e a maior população infectada foi na região Sudeste. A prevalência foi maior em homens apenas na região Centro-Oeste e no restante a prevalência entre os gêneros foi similar. Os principais genótipos encontrados foram 1 e 3. Houve uma associação positiva com história prévia de hemotransfusão, hospitalização, tatuagem, uso de drogas injetáveis, uso de droga intranasal e uso de seringa de vidro. Entretanto, esses fatores de risco explicaram apenas 50% das sorologias positivas, o que limita as estratégias de prevenção. Ainda assim devem ser enfatizadas as estratégias de prevenção de infecção nosocomial e entre os usuários de drogas injetáveis e nasais.

No Brasil a infecção pelo HCV é uma das principais causas de cirrose, CHC e transplante hepático. A prevalência de infectados pelo HCV é aproximadamente 1,5 milhão de pessoas. Entretanto, estima-se que apenas 20 mil diagnósticos são realizados anualmente e menos da metade destes pacientes são elegíveis para tratamento. Ferreira et al.(2015) construíram um modelo matemático para estimar a prevalência de infecção pelo HCV, a progressão da doença e os estágios da fibrose hepática. Caso fosse possível o aumento da taxa de diagnóstico e disponibilizado o tratamento com os novos agentes antivirais de ação direta para todos os pacientes, mesmo em estágios iniciais de fibrose, haveria diminuição da cirrose, CHC e mortes por complicações hepáticas. Isso contribuiria para prevenir a transmissão e levar a uma possível erradicação da doença.

A maioria dos pacientes infectados pelo HCV desconhece esta condição, pois normalmente os primeiros estágios são assintomáticos, tornando raro o diagnóstico na fase aguda (primeiros seis meses após a exposição). A resolução espontânea se dá em menos de 20% dos casos e mais de 80% evoluem para forma crônica, sendo a mais importante causa de cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (CHC) (MESSINA et al., 2014, ANDRADE et al., 2009).

A transmissão do HCV é causada principalmente por contato com sangue contaminado ou seus produtos. As formas mais comuns de contaminação são pelo uso de drogas injetáveis, transfusão sanguínea, hemodiálise, transplante de órgão contaminado e exposição ocupacional. Menos comum é a transmissão vertical e por via sexual, esta última mais eficiente na presença de infecção pelo HIV, doença sexualmente transmissível (DST) ou parceiro usuário de drogas (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2010; ANDRADE et al., 2009).

Nelson et al. (2011) numa revisão sistemática realizada para avaliar a prevalência de hepatite C e B entre os usuários de drogas injetáveis ao redor do mundo, estimaram que 10 milhões de usuários de drogas injetáveis possuem sorologia positiva para HCV e 6,4 milhões são anti-Hbc positivos. China, Rússia e Estados Unidos possuem o maior número de usuários de drogas contaminados pelo HCV.

Mundialmente se estima que 37 milhões de pessoas sejam infectadas pelo HIV e 115 milhões pelo HCV. O HIV influencia a transmissão e a história natural da infecção pelo HCV. As transmissões sexual e vertical do HCV se tornam mais eficientes na presença do HIV. A coinfeção está associada com aceleração da progressão da fibrose, descompensação hepática e morte secundárias à infecção pelo HCV. O HIV favorece a maior replicação do HCV, menor taxa de depuração viral, induz inflamação hepática e apoptose de hepatócitos. Platt et al. (2016), numa revisão sistemática que englobou estudos de prevalência da coinfeção HIV-HCV entre 2002 e 2015, relataram que aproximadamente 2,3 milhões de pessoas sejam coinfectadas, sendo que 59% são usuários de drogas injetáveis. Paciente HIV positivos e usuários de drogas injetáveis (UDI) têm seis vezes mais chances de ter infecção pelo HCV que os pacientes HIV negativos UDI. A prevalência de coinfeção costuma ser maior quando a via de aquisição é parenteral. A progressão da hepatite pelo HCV permanece mais precoce no coinfectado mesmo com o uso de terapia

anti-retroviral (TARV). No Brasil a prevalência da coinfeção é muito variável, pois a maioria dos estudos a mede em grupos de risco. O Ministério da Saúde prioriza o tratamento dos pacientes coinfectados mesmo com ausência de fibrose, devido à progressão precoce da doença hepática nestes pacientes e à maior chance de reinfecção por HCV (CONITEC,2015).

Alonso et al. (2015) conduziram uma meta-análise entre 2000 a 2013 para avaliar a prevalência de infecção pelo HCV nas populações vulneráveis na América Latina e Caribe. Entre os usuários de drogas injetáveis a taxa foi muito elevada, variando de 1,7% na Colômbia até 95% nas Cidades de Juarez e Tijuana, no México. Entre os usuários de drogas não injetáveis, homens que fazem sexo com homens e profissionais do sexo, em todos os estudos a prevalência foi abaixo de 10%. Na população carcerária foi relatada redução da prevalência nos últimos 15 anos, destacando a necessidade de ações preventivas e tratamento específico para este grupo.

Após a aquisição do HCV, entre 50 a 85% dos pacientes se tornam cronicamente infectados, dos quais 5 a 30% desenvolverão cirrose. Os pacientes que desenvolvem cirrose possuem risco de complicações como hemorragia por varizes esofagianas, ascite, encefalopatia e CHC. O HCV é a causa mais comum de doença hepática crônica e cirrose no mundo e representa a principal causa de transplante hepático nos EUA e Europa. A infecção crônica é comprovada pela presença persistente de HCV-RNA no sangue a partir do sexto mês pós-contaminação. O teste de triagem inicial é o anticorpo para HCV e, se for positivo, deve ser seguido pelo HCV-RNA. (ANDRADE et al., 2009; SMITH; HOLTZMAN; WARD, 2013]

A história da infecção pelo HCV é diferente entre homens e mulheres. O gênero não afeta o risco de contrair a infecção pelo HCV, porém influencia seu prognóstico. Uma revisão sistemática mostrou que 40% das mulheres - e apenas 19% dos homens - curaram uma infecção aguda pelo HCV; as mulheres também apresentam menor progressão para cirrose e CHC. O sexo masculino é fator independente para o CHC. O estrogênio poderia ser um fator protetor, suprimindo a fibrose hepática e/ou inibindo a produção do HCV. Após a menopausa a progressão para cirrose é maior. O consumo de álcool acima de 30g/dia aumenta o risco de cirrose por HCV e o aumento do índice de massa corporal (IMC) também pode

acelerar a progressão da doença (DONATO, 2002; MICALLEF; KALDOR; DORE, 2006).

Além dos hepatócitos, o HCV infecta diferentes células, incluindo leucócitos e células epiteliais de diferentes órgãos. A patogênese da HVC parece envolver uma complexa interação entre o vírus e a resposta imune do hospedeiro (CACOUB et al., 2015).

Embora o HCV infecte primariamente o fígado, outros tecidos também podem ser envolvidos. Ainda não está definido o percentual de pacientes com infecção crônica pelo HCV que apresentam manifestações extra-hepáticas, embora especialistas estimem que 40% dos pacientes desenvolverão alguma. A literatura científica sobre o assunto é representada por estudos observacionais que mostram associação entre condições extra-hepáticas específicas e a presença do HCV, o que pode significar um viés (CACOUB et al., 2015; HERMIDA et al., 2002; CAMPANA; GOIATO, 2013).

Algumas condições têm associação bem estabelecida com o HCV, como a crioglobulinemia mista. Outras são encontradas com frequência em pacientes com HVC, porém a fisiopatologia não é bem entendida (OMLAND et al., 2010; CAMPANA; GOIATO, 2013).

Como outros vírus, o HCV desenvolveu a habilidade de se proteger do sistema imune, que provoca inflamação crônica, dano tecidual, agregação de imunocomplexos e ativação de fenômenos auto-imunes. O HCV tem tropismo pelo tecido linfóide. Os linfócitos servem tanto de hospedeiros como reservatórios e essa interação se dá através do receptor CD81, levando à produção de imunoglobulinas (CACOUB et al., 2015; HERMIDA et al., 2002; OMLAND et al., 2010).

As manifestações extra-hepáticas mais bem estudadas são as doenças hematológicas (crioglobulinemia mista e linfoma), auto-imunes, renais e dermatológicas (líquen plano). O diabetes, a resistência insulínica e algumas doenças cardiovasculares também são descritas como associadas ao HCV. (CACOUB et al., 2015; HERMIDA et al., 2002; CAMPANA; GOIATO, 2013).

Dados epidemiológicos confiáveis são fundamentais para planejar o acesso ao tratamento para infecção pelo HCV em termos de saúde pública. Houve um grande avanço na terapia para o HCV com a introdução de drogas orais que inibem diretamente o ciclo de replicação do vírus. Antivirais de ação direta (DAAs) possuem

uma maior taxa de resposta virológica sustentada, são empregados por pouco tempo e têm poucos efeitos colaterais quando comparados aos tratamentos prévios. A taxa de cura é superior a 90% com essas novas drogas. No Brasil, como o custo ainda é muito elevado, os grupos com prioridade para iniciar o tratamento são os que possuem fibrose hepática avançada, coinfeção pelo HIV, manifestações extra-hepáticas (porfiria cutânea, líquen plano grave, crioglobulinemia com manifestação em órgão-alvo, glomerulonefrite, vasculites e poliarterite nodosa), sinais clínicos de cirrose hepática, insuficiência hepática, e pós-transplante de fígado (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016; CONITEC, 2015).

Como não existe vacina para prevenir a infecção pelo HCV, a prevenção se pôr meio do uso de materiais descartáveis, esterilização adequada de equipamentos, rastreio adequado nos bancos de sangue e uso de preservativo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

HEPATITE C E CÂNCER

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o 5º tipo de câncer mais comum e a 3ª causa de morte por doença maligna no mundo. É a principal causa de morte nos indivíduos com infecção crônica pela hepatite C e responsável por aproximadamente um milhão de mortes anualmente. Já está bem estabelecida a ação da infecção pela hepatite C e o risco de desenvolver CHC, e esta relação já foi mostrada em inúmeros estudos. A hepatite C é a principal causa do CHC e atua principalmente por mecanismos indiretos como inflamação crônica, morte celular e proliferação. Estudos apontam que a proteína do capsídeo viral tem potencial oncogênico. Além disso, o HCV é capaz de induzir a produção de radicais livres (ANDRADE et al., 2009; BISCEGLIE, 2009).

Vem sendo amplamente estudado o impacto da infecção pelo HCV nos pacientes com câncer. Os pacientes com câncer são considerados um desafio quanto ao manejo e tratamento da infecção pelo HCV. Há um risco aumentado de progressão da doença hepática, ocorrência de infecção oculta pelo HCV (anti-HCV falso-negativo) e reativação viral, não havendo orientação específica para este grupo

de pacientes. Estima-se que a prevalência de infecção pelo HCV nos pacientes com câncer esteja entre 1.5 a 32% (ANDRADE et al., 2009; BISCEGLIE, 2009; HWANG et al., 2014; A BORCHARDT, 2014).

Pacientes com câncer, especialmente aqueles com neoplasias hematológicas, podem ter resultados falso-negativos dos testes sorológicos que utilizam anticorpos anti-HCV. Em pacientes imunocomprometidos, a detecção convencional de anticorpos contra o HCV (anti-HCV) pode não ser suficiente para o diagnóstico, necessitando da quantificação por PCR do HCV-RNA para identificar pacientes com infecções ocultas. Pode haver reativação do HCV com o uso de quimioterapia em pacientes com HCV, e aqueles que foram submetidos a transplante de medula possuem maior risco de desenvolver cirrose precocemente (ANDRADE et al., 2009; HWANG et al., 2014; A BORCHARDT, 2014; NEGRI et al., 2004; YEO et al., 2003).

Num estudo multicêntrico retrospectivo, foi examinada a distribuição dos genótipos de HCV em 636 pacientes com HCV-RNA positivo. O genótipo tipo 1 foi o predominante nos pacientes com câncer, com uma prevalência de 66%. Comparativamente, este genótipo era de 84% em pacientes imunocompetentes. Os genótipos 2 e 3 foram mais comuns entre os pacientes com câncer do que na população geral. O genótipo tipo 2 foi o mais prevalente em pacientes com linfoma, o que sugere uma associação carcinogênica com alguns genótipos (TORRES et al., 2012).

Foi descrita reativação da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) em 37% pacientes HBV- positivos que estavam recebendo quimioterapia, com relato de falência hepática e morte. Existem vários estudos sobre a reativação e manejo da infecção pelo HBV em pacientes que estão em tratamento para câncer. O órgão norte-americano Centers for Disease Control (CDC) e a Sociedade Americana de Oncologia Clínica recomendam o rastreamento da infecção pelo HBV nos pacientes que receberam terapia imunossupressora para identificar quais pacientes se beneficiariam de terapia antiviral profilática. Reativação do HCV e falência hepática também foram relatadas entre pacientes com neoplasias hematológicas e naqueles recebendo rituximab. Entretanto, as incidências desses eventos não têm sido determinadas e, assim, não está claro se todos os pacientes com câncer devem ser rastreados para o HCV ou apenas os pacientes com câncer e fatores de risco para o

HCV deveriam ser rastreados antes de ser iniciado o tratamento da malignidade. Os pacientes com câncer se beneficiam do tratamento da infecção pelo HCV por prevenir a progressão da doença hepática e melhorar a sobrevida (HWANG et al., 2014; A BORCHARDT, 2014; NEGRI et al., 2004; YEO et al., 2003,2004).

O risco de câncer nos pacientes com doença hepática pode ser modificado por fatores como alteração dos níveis hormonais, diminuição do metabolismo de carcinógenos e alteração do estado imunológico. Está sendo amplamente estudada a relação do HCV com outros tipos de câncer, além do câncer hepático (HWANG et al., 2014; A BORCHARDT, 2014).

Nyberg et al. (2015) conduziram um estudo retrospectivo comparando as frequências de câncer entre os pacientes com HCV e pacientes saudáveis sem HCV. Neste estudo foi buscado qualquer diagnóstico de câncer em pacientes adultos com ou sem hepatite C, entre janeiro 2008 e dezembro de 2012. A coorte de pacientes com HCV tinha mais jovens e maior número de homens. A coorte de pacientes HCV-positivos também possuía mais fatores de risco para câncer como tabagismo, alcoolismo, diabetes e aumento do IMC. O diagnóstico de câncer foi de 1.524 pacientes por 100.000 pessoas-ano na coorte com HCV e 605 casos em 100.000 pessoas-ano nos HCV-negativos. Quando o tumor de fígado foi excluído, as taxas de câncer foram de 1.139 e 601 casos por 100.000 pessoas-ano, respectivamente. Pessoas com HCV tiveram taxas significativamente mais altas para vários tipos de câncer: colo-retto (RR= 1,88), próstata (RR= 2,05), pulmão (RR= 2,51), cabeça e pescoço (RR= 2,56), pâncreas (RR= 2,79), estômago (RR=3,03), rim (RR= 3,05), mieloma (RR= 3,41), linfoma não-Hodgkin (LNH) (RR= 3,59) e fígado (RR= 68,67). Para todos os sítios, incluindo o fígado, o RR era de 2,33 e passava a 1,84 quando foram calculados todos os sítios exceto o fígado. Isto sugere que alguma manifestação extra-hepática do HCV possa aumentar o risco de câncer, talvez como resultado da inflamação crônica ou efeitos oncogênicos do vírus.

Também foi conduzido um estudo na Dinamarca para avaliar a incidência de câncer em 11.605 pacientes com cirrose. Foram descritos 1.447 diagnósticos de câncer nestes pacientes, quando o esperado seriam 708.1 casos. As neoplasias mais comuns foram as associadas a tabagismo e alcoolismo (câncer de pulmão, cabeça e pescoço, pâncreas, bexiga e rim). A cirrose pode desenvolver algum papel na carcinogênese de outros tipos de tumores além do fígado (SØRENSEN et al.,

1998). Vários estudos mostram ainda a associação do HCV ao LNH, porém essa associação varia em função da prevalência de HCV na população do estudo e do delineamento do estudo (CARBONE, 2013).

A infecção pelo HCV é frequentemente associada com hábitos de vida, particularmente uso de drogas injetáveis. Esses pacientes poderiam ter risco aumentado para câncer não apenas pelos efeitos patogênicos do vírus, mas também pela exposição maior ao álcool e tabaco que a população geral (NYBERG et al. 2015; SØRENSEN et al., 1998).

Omland et al. (2010) conduziram um estudo de 4.349 pacientes infectados pelo HCV na Dinamarca, com idade média de 39,9 anos e seguimento médio de 3,3 anos. Foi observado risco dobrado para LNH e neoplasias cujos fatores de risco eram tabagismo e alcoolismo. Os resultados apontaram que pacientes infectados pelo HCV tinham risco aumentado de câncer comparado à população geral, com risco estimado de 6% em 10 anos. Este aumento foi restrito a poucos tipos de neoplasias, sendo o mais importante o tumor primário de fígado. O HCV foi relacionado ao LNH e tumores relacionados ao abuso de álcool e cigarro (pâncreas, pulmão, rim, cabeça e pescoço). Entretanto, não se observou relação com outros tipos de neoplasias.

Montella et al. (2000) demonstraram por meio de um estudo caso-controle a associação entre o HCV e o câncer papilar de tireoide (OR = 3.3, 95% CI 1.2-8.7, p=0.01). Antonelli et al. (2007) conduziram um estudo para investigar a prevalência de câncer de tireoide, tendo detectado 6 casos de câncer papilar de tireoide nos pacientes HCV e apenas 1 caso no grupo controle. Além disso, tem sido descrito um aumento do risco de doença tireoidiana auto-imune em pacientes com hepatites C e B.

Gordon et al. (2010) num estudo de 67.000 pacientes, realizado entre 1997-2008, mostram que pacientes com hepatite C desenvolveram câncer de rim duas vezes mais que a população geral e eram mais jovens.

Larrey et al. (2010) relataram que não houve diferença significativa da presença de neoplasia de mama em mulheres com HCV comparadas às sem HCV.

Fiorino et. al realizaram uma revisão sistemática da literatura para avaliar a associação entre a infecção pelo HCV e as neoplasias extra-hepáticas, e houve clara associação com o LNHGB, o colangiocarcinoma e o câncer de pâncreas (FIORINO et al., 2015).

Annika et al. (2011) criaram um banco de dados de homens que passaram por biópsia de próstata ao longo de 3 anos. Foram coletados PSA, colesterol e sorologia para hepatites A, B e C, HIV e sífilis. A HVC se associou com câncer de próstata OR 11.2 (95% CI 3.0 to 72.4). El-Serag et al. (2008) mostraram que o risco de colangiocarcinoma intra-hepático foi o dobro em pacientes HCV-positivos. Mele et al. (2003) testaram 400 pacientes com diagnóstico de LNH na Itália e, destes, 17,5% foram positivos comparados aos 5,6% entre os controles. Os linfomas dos pacientes HCV-positivos eram mais agressivos. O HCV já foi encontrado na medula óssea (MO) e a persistência do vírus pode estimular cronicamente os linfócitos B.

Su et al. (2012) relataram que a incidência de câncer na cavidade oral foi 2,28 maior nos pacientes com HCV e que não houve associação com a hepatite B. Num estudo em que foram testados 30 pacientes com leucemia para HCV, Fujii et al. (1994) destacaram que 70% foram HCV-positivos.

Noutro estudo, conduzido por Nobles et al. (2004) num um hospital de veteranos americanos entre 1991 e 2002, foram identificados 392 casos de câncer de cabeça e pescoço, dos quais 100 casos foram testados para o HCV e 21 foram positivos. Posteriormente Hunt et al. (2005) estudaram o impacto da infecção pelo HCV no prognóstico destes mesmos pacientes. Foram comparadas as variáveis idade, nível de albumina e hematócrito, sendo analisada a sobrevida global e a sobrevida livre de doença em 5 anos. Os pacientes positivos para o HCV eram mais jovens, porém não houve diferença estatística noutros aspectos estudados.

Aumento dos níveis de insulina e fator de crescimento foram demonstrados em pacientes com HCV e estes hormônios estão envolvidos na tumorigênese adrenal. Bergasa et al. (2010) descreveram que 65,2% dos pacientes com tumor adrenal eram HCV-positivos.

CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO

Os tumores de cabeça e pescoço incluem um grupo heterogêneo de tumores que acometem a cavidade oral, faringe, laringe, cavidade nasal, seios paranasais, tireoide e glândulas salivares. É o quinto tipo de câncer mais comum no

mundo. Os carcinomas epidermoides de cabeça e pescoço constituem aproximadamente 3% das neoplasias malignas que acometem o trato aerodigestivo (CAMPANA; GOIATO, 2013).

Os tumores de cabeça e pescoço são comuns em várias regiões do mundo. Os fatores de risco primários associados aos tumores de cabeça e pescoço incluem o uso de tabaco, o consumo de álcool e infecções virais principalmente pelo vírus do papiloma humano (HPV), vírus Epstein-Bar (EBV), HCV e HIV. A exposição crônica do trato aerodigestivo a esses fatores de risco pode predispor ao câncer e as diferentes taxas de prevalência destes fatores contribuem para as variações observadas na distribuição das neoplasias de cabeça e pescoço nas diferentes regiões do mundo (CAMPANA; GOIATO, 2013; SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2015).

Os cânceres de cabeça e pescoço (CCP) são responsáveis por 550.000 casos de câncer anualmente no mundo. Os homens são afetados significativamente mais que mulheres com uma taxa que varia de 2:1 a 4:1. A taxa de incidência em homens excede 20 por 100.000 em países como França, Espanha, Itália e Brasil. Cerca de 40% dos CCP ocorrem na cavidade oral, 25% na laringe, 15% na faringe e o restante nos outros sítios remanescentes (glândulas salivares, tireoide, etc.) (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2015).

Mais de 90% dos cânceres de cabeça e pescoço são do tipo escamoso e cerca de 70% se encontram na cavidade oral, faringe e laringe. Os outros 10% são basicamente adenocarcinomas de glândula salivar, melanoma, tumores do tecido conjuntivo e linfomas. Pacientes diagnosticados com câncer de cabeça e pescoço têm um risco maior de desenvolver outros cânceres. A ocorrência de duas neoplasias primárias é vista em 3 a 5% dos pacientes com história de câncer; já a associação de 3 tumores, em menos de 0,5%. Geralmente um segundo câncer surge após um tumor de cabeça e pescoço e costuma se desenvolver neste nível, por conta da persistência e da exposição da área às influências carcinogênicas na mucosa do trato aerodigestivo. As neoplasias são classificadas como sincrônicas (o segundo tumor se desenvolve simultaneamente ou em até 6 meses após o primeiro tumor primário) e metacrônicas (surgindo após 6 meses do diagnóstico do primeiro tumor primário); e obedecer aos seguintes critérios: devem ser malignas ao exame histopatológico; estar separadas por dois centímetros de tecido sadio e deve ser excluída a possibilidade de doença metastática. Rastreamento de rotina é importante, pois

pode revelar um tumor sincrônico em até 10% dos casos, dos quais mais de 50% podem ser de cabeça e pescoço, 5 a 26% de pulmão e 15 a 43% de esôfago. Pacientes com tumores do trato aerodigestivo possuem maior risco de desenvolver um segundo tumor nesta região, especialmente quando possuem diagnóstico de tumor de laringe (CATALOIU; DANCIU; POPESCU, 2013).

O câncer de cabeça e pescoço é o grupo heterogêneo de cânceres que, em sua grande maioria, crescem a partir do epitélio da cavidade oral, da faringe e laringe. A maioria dos pacientes já possui doença metastática no diagnóstico, 43% nodal e 10% metástase à distância. Com a maior facilidade de rastreamento, o avanço da cirurgia oncológica e da radioterapia, e aumento dos casos de neoplasias secundárias ao HPV (que possuem melhor prognóstico que os carcinomas relacionados ao tabagismo) houve melhora da sobrevida. Pulte e Brenner (2010) analisaram a sobrevida em 5 anos das neoplasias de cabeça e pescoço durante o período de 1982 a 1986, que foi de 53%, e de 2002 a 2006, que foi 66%. A sobrevida foi maior nos pacientes com cânceres de amígdalas, cavidade oral e língua, sendo menor nos pacientes com doença metastática. Não houve diferença na sobrevida dos pacientes com neoplasia de laringe nos dois períodos estudados.

Num trabalho clássico, Slaughter, Southwick e Smejkal (1953) revisaram os exames histopatológicos de 783 casos de neoplasias de lábio, cavidade oral e faringe. Relatou que a mucosa benigna que circundava o tumor maligno, quando analisada na microscopia, revelava alterações como: hiperplasia, hiperqueratinização, fibrose, atrofia, atipias e, na submucosa, telangectasias e infiltrado inflamatório. Foram descritos focos isolados de carcinomas epidermoides, que explicariam a origem mulmulticêntrica dos tumores. Oitenta e oito pacientes (11,2%) do total analisado possuíam dois ou mais carcinomas escamosos envolvendo a mucosa do trato aerodigestivo. Em muitos casos o segundo tumor foi numa região próxima ao segundo tumor. Esta distribuição sugeria uma atividade carcinogênica regional que ativaria o epitélio daquela área. Neste contexto foi criado o termo “campo de cancerização”.

A partir do conceito criado por Slaughter, Southwick e Smejkal (1953), e com o avanço da biologia molecular, Sabharwal et al. (2014) definiu o chamado “campo de cancerização” como a presença de uma ou mais áreas de células epiteliais que possuem alteração genética. O epitélio é microscopicamente normal ou com

displasia, mas com alguns queratinócitos que possuem alterações citogenéticas e que podem proliferar. A presença de um campo com alterações genéticas é um fator risco para câncer. Esse conceito de campo que ocorre frequentemente nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço cria um desafio para a definição da margem cirúrgica dessas neoplasias e impõe um seguimento mais rígido destes pacientes para a prevenção de um segundo tumor primário.

Como o aparecimento de uma segunda neoplasia primária é uma importante causa de morbimortalidade nos pacientes que foram tratados para cânceres de cabeça e pescoço, e vários estudos sugerem que estes pacientes possuem maior risco de desenvolver um segundo tumor primário, Priante et al. (2010) realizaram um estudo retrospectivo com 624 pacientes com neoplasias de cavidade oral, orofaringe e laringe. Foi observada uma segunda neoplasia primária em 59 casos (9,4%). A localização em 29 casos (49%) foi o trato aerodigestivo, seguido pelo pulmão em 13 casos (22%) e pelo esôfago em 7 casos (12%).

Dedivitis et al. (2009) estudaram pacientes com carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço para avaliar a presença de múltiplas neoplasias primárias (MNP). Dos 232 pacientes estudados, 26 (11,2%) foram diagnosticados com MNP. A localização mais comum dos segundos tumores primários foi à cavidade oral e orofaringe.

Tumores de boca e língua são mais comuns na Índia, tumores de nasofaringe são mais comuns em Hong Kong e cânceres de faringe e laringe são mais comuns na China. Nos EUA os CCP respondem por 3% das malignidades, com aproximadamente 60.000 casos e 12.000 mortes por ano. A incidência de câncer de laringe é maior entre os afro-americanos pela maior prevalência de infecção pelo HPV. No Brasil não há uma incidência definida para o grupo de cânceres da cabeça e do pescoço (CAMPANA; GOIATO, 2013; SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2015; BRASIL, 2016).

O prognóstico e tratamento destes tumores é definido através do estadiamento da doença que é dado através do sistema de TNM (Tumor Node Metastases) do Comitê Americano de Câncer e da União Internacional para o controle do câncer. Essas três categorias que compõe este sistema são: T- As características do tumor no seu sítio primário (tamanho, localização), N- o número de linfonodos regionais envolvidos e o M- ausência ou presença de metástase à

distância. É atribuída pontuação para cada uma destas características e assim são determinados os estágios I, II (iniciais) e III e IV (avançados). Os estágios iniciais costumam ter melhor prognóstico e costumam ser tratados com cirurgia ou radioterapia. Após o tratamento é necessário um seguimento rígido pois a recorrência e o desenvolvimento de uma segunda neoplasia de cabeça e pescoço são comuns nestes pacientes. Nos estágios avançados o tratamento costuma ser combinado com cirurgia, quimioterapia e radioterapia (CATALOIU; DANCIU; POPESCU, 2013).

CÂNCER DE CAVIDADE ORAL

A cavidade oral inclui: lábio, 2/3 anteriores da língua, mucosa jugal, assoalho da boca, gengiva inferior, gengiva superior, área retromolar, palato duro. O câncer de cavidade oral compreende de 3 a 4 % de todas as neoplasias malignas. O carcinoma escamoso oral (CEO) é o tipo mais comum de carcinoma oral (CO). Os fatores de risco identificáveis para o CO são: tabagismo, consumo de álcool, raça, mastigar folhas de betel e pobreza. Recentemente foi dado grande destaque para o papel do HPV 16 no desenvolvimento de câncer de cavidade oral. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA) são estimados para o Brasil em 2016 cerca de 11.140 casos em homens e 4.350 casos em mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de cavidade oral em homens é o quarto mais frequente na região Sudeste e entre as mulheres é o nono mais frequente na região Nordeste. Alguns estudos têm mostrado evidências de que a infecção pelo HCV está associada com o desenvolvimento de câncer da cavidade oral (CAMPANA; GOIATO, 2013; SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2015; BRASIL, 2016; COOPER et al., 2009).

CÂNCER DE FARINGE

A faringe é dividida em três partes: nasofaringe, orofaringe e laringofaringe. Carcinomas de faringe representam 15% de todos os cânceres de cabeça e pescoço. O tipo histológico mais comum de câncer de orofaringe é carcinoma de células escamosas. Os principais fatores de risco relacionados ao câncer de orofaringe são basicamente os mesmos que os de cavidade oral, como tabaco, álcool e HPV. Atualmente existe um aumento expressivo dos tumores de orofaringe relacionado ao HPV 16, que costumam ocorrer em pacientes mais jovens e possuem melhor prognóstico do que os causados pelo tabagismo. O EBV parecer ser indispensável para o desenvolvimento do carcinoma escamoso não queratinizado de nasofaringe (CAMPANA; GOIATO, 2013).

CÂNCER DE LARINGE

Comum na Europa onde possui uma incidência anual de cerca de 52.000 novos casos por ano. A incidência desse carcinoma é maior em homens idosos, e os fatores de riscos principais são o tabagismo e o etilismo. De acordo com o INCA, estimam-se para 2016 cerca de 6.360 casos em homens e 990 em mulheres (CAMPANA; GOIATO, 2013; SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2015; BRASIL, 2016; COOPER et al., 2009).

GLÂNDULAS SALIVARES

Tumores de glândulas salivares são raros. O local mais acometido é a parótida (CAMPANA; GOIATO, 2013)

CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO E O VÍRUS DA HEPATITE C

Num estudo conduzido em Taiwan, onde o câncer de cavidade oral é o quinto tumor mais prevalente, aproximadamente 93% destes pacientes eram homens com CEO. Taiwan é uma região com alta prevalência para HBV e HCV. Foi observada incidência de câncer de cavidade oral 2,28 vezes maior entre pacientes com HCV que nos pacientes sem HCV. Os pacientes com HCV desenvolviam câncer mais precocemente que a população geral. O HCV tem tropismo pelo fígado, tecido linfóide e saliva. HCV RNA foi detectado na saliva e glândula salivar dos pacientes (SU et al., 2012). Grossmann et al. sugeriram que o HCV pode estimular a resposta imune nesta região e uma das manifestações extra-hepáticas da hepatite C mais relatadas é o líquen plano oral (LPO). Esta condição pré-maligna é associada com o desenvolvimento de CEO (SU et al., 2012; GROSSMANN et al., 2010). Muitos estudos demonstraram que a taxa de transformação do LPO em CEO é de aproximadamente 0,04% a 1,74%. Nobles et al.(2004) observaram que pacientes com HCV desenvolviam tumor mais precocemente, o que pode refletir a exposição aos fatores de risco para aquisição da hepatite C.

O líquen plano (LP) é uma doença mucocutânea crônica de natureza inflamatória. Afeta 0,5 a 2% da população geral. É mais comum em mulheres de meia-idade e não há predisposição racial (NICO; FERNANDES; LOURENCO,2011). Pode acontecer nas unhas, na pele, na mucosa genital e oral. A forma oral é a mais frequente e costuma ser mais resistente ao tratamento que a forma cutânea. A etiologia desta doença não é bem conhecida. Há várias hipóteses associando vários fatores causais como: ansiedade, diabetes, doenças autoimunes, doenças intestinais, drogas, estresse, hipertensão, infecções, materiais dentários, neoplasias e predisposição genética (NICO; FERNANDES; LOURENCO, 2011; MAHBOOBI; AGHA-HOSSEINI; LANKARANI, 2010).

Atualmente é aceito que o LP envolve uma reação imunológica crônica, célula-mediada e de etiologia desconhecida, que induz dano à camada basal do epitélio, havendo acúmulo de linfócito T na lâmina própria e ruptura da membrana

basal, com apoptose de queratinócitos. Estudos sugerem que pacientes com LP possuem maior probabilidade de possuir diabetes, hipertensão e doenças hepáticas que pacientes que não possuem LP. Mais de 90 estudos controlados têm reportado a associação entre LP e HCV, porém ainda é um assunto controverso, pois há estudos que não mostram esta associação. O HCV é capaz de se replicar fora do fígado e a persistência da infecção desencadeia processos imunológicos, levando à ativação dos linfócitos CD8, liberação de citocinas e expansão de clones das células B (NICO; FERNANDES; LOURENCO,2011;MAHBOOBI; AGHA-HOSSEINI; LANKARANI, 2010;GANDOLFO et al., 2004).

A proporção de células TCD8 na lâmina própria de pacientes com LPO e HCV+ foi significativamente maior e mais profunda, levando a manifestações erosivas mais agressivas. Estas lesões são caracterizadas por períodos de exacerbação e remissão. Apresentam-se de seis formas: reticular, erosiva, atrófica, tipo placa, papular e bolhosa. A forma reticular é a mais comum. O potencial de malignização do líquen plano é estimado entre 0,4 a 2,5%. Apenas lesões que possuem displasias têm risco de evoluir para o câncer. A transformação maligna é mais frequente na forma erosiva. Tabagismo, formas erosivo-atróficas, sexo, idade, dieta e candidíase oral são fatores, além do HCV, associados à transformação maligna do LPO (NICO;FERNANDES;LOURENCO,2011; MAHBOOBI; AGHA-HOSSEINI; LANKARANI, 2010;GANDOLFO et al., 2004).

Uma forte associação entre o LPO e a hepatite C foi descrita no Japão e regiões do sul da Europa. Numa metanálise, pacientes com LPO tinham 5 vezes mais risco de ser HCV- positivos, quando comparados aos controles (LODI; PELLICANO; CARROZZO, 2010).

Nagao et al. (2012) relataram o caso de uma paciente japonesa de 71anos, não tabagista, que se apresentou com LPO. Na ocasião foi realizado o diagnóstico de hepatite C e apresentava hiperinsulinemia. Após 10 anos foi diagnosticada lesão erosiva compatível com carcinoma epidermoíde no esôfago e um carcinoma verrucoso na cavidade oral. Os tumores foram considerados sincrônicos. A hiperinsulinemia pode induzir tumores malignos extra-hepáticos. A resistência insulínica relacionada ao HCV induz esteatose hepática, fibrose e hepatocarcinogênese.

Também tem sido descrita maior prevalência de infecção pelo HCV entre pacientes com CEO e múltiplos carcinomas primários, tendo sido sugerido que a infecção pelo HCV é um fator independente para o desenvolvimento de múltiplos carcinomas primários em pacientes com CEO (NAGAO, 2012).

Carrozzo et al.(1997) descreveram um caso de carcinoma epidermoide verrucoso proveniente de um paciente com LPO e infecção pela hepatite C.

Um estudo tentou avaliar a prevalência de HCV nos pacientes com carcinoma escamoso de cabeça e pescoço (CECP) no Irã. Foram recrutados 107 pacientes com CECP e testados para o HCV. A prevalência foi de 0,9%, igual à prevalência na população geral (EFTEKHARIAN et al., 2012).

Num importante estudo caso controle conduzido por Mahale et al.(2016) , 34.545 pacientes foram testados para o HCV. Havia 409 casos de tumor de cabeça e pescoço. Eram 164 pacientes com câncer de orofaringe e 245 não-orofaringe (câncer de cavidade oral, nasofaringe, hipofaringe e laringe). Foram excluídos os casos de linfomas nestas regiões. Também foi testada a presença de HPV nas biópsias analisadas. Os controles foram neoplasias associadas ao tabagismo (pulmão, esôfago, bexiga). Houve associação entre os tumores de orofaringe (O,R: 2,1) e não-orofaringe ([OR] = 2.85, 95% CI= 1.38 to 5.88) com a infecção pelo HCV. A associação com o HCV foi significativa nas amostras de tumores orofarínge HPV-positivas, com O,R de 4,4. Estes resultados apresentaram significância estatística (FUJII et al., 1994).

Mignogna et al. (2004) acompanharam 502 pacientes com LPO e observaram 24 casos de carcinoma epidermoide. Estimou-se uma taxa de transformação maligna de 3,7%.

Nagao et al.(2012) mostraram que o desenvolvimento de múltiplos cânceres primários (MCP) são frequentemente detectados em pacientes com carcinoma escamoso oral (CEO). Pacientes com CEO estão em risco de desenvolver um segundo câncer ou MCP, particularmente em sítios do trato digestivo e respiratório superior. Exame endoscópico de rotina desta região identifica MCP sincrônicos em 9 a 14% dos pacientes. (NOBLES et al., 2004; NAGAO et al., 1995)

Este grupo descreveu a associação entre o desenvolvimento de CEO e HCV. Foram incluídos 305 pacientes com CEO e a incidência de HCV nos pacientes com CEO foi de 16,7 a 24%. Também investigaram a prevalência da infecção pelo

HCV em pacientes com câncer oral e MCP, sendo que, de 307 pacientes com CEO, 59 exibiram MCP (18%). Nos pacientes com CEO e MCP, anticorpos anti-HCV foram detectados em 36,7%, ao mesmo tempo que houve negatividade para o HCV – RNA em 28.6% dos casos (NAGAO; SATA, 2009).

A resistência insulínica emerge como um importante fator nos pacientes HCV-positivos. A hiperinsulinemia está associada com aceleração do crescimento do hepatocarcinoma. Nagao et al. concluíram que a infecção pelo HCV induz resistência insulínica, que pode causar manifestações como o líquen plano nestes pacientes. Num estudo retrospectivo 60 pacientes com CEO entre 1992 e 1994, com 39 homens e 21 mulheres, com média de idade de 65 anos, todos os pacientes foram submetidos a endoscopia para avaliação de MCP, como carcinoma da laringe, faringe, esôfago e estômago. A incidência de MCP em pacientes HCV+ e com CEO foi de 62,5% enquanto foi de 25% nos HCV – e com CEO (NAGAO, 2012). Nos pacientes infectados com HCV o câncer mais comum, foi o CHC e nos HCV – foi o câncer gástrico (NAGAO; SATA, 2009; NAGAO, 2012; NAGAO et al., 1995).

JUSTIFICATIVA

A infecção pela hepatite C é um problema de saúde pública. Estima-se que 185 milhões de pessoas no mundo estejam contaminadas pelo HCV, que é um dos principais fatores para doença hepática crônica e carcinoma hepatocelular. Por serem pouco sintomáticos nos estágios iniciais da doença, entretanto, muitos pacientes desconhecem esta condição. Seu diagnóstico é muito importante, pois estão disponíveis medicações que podem levar à erradicação completa do vírus, evitando assim a progressão para a fibrose e para o CHC. A reativação do HCV e a inflamação hepática têm sido descritas em pacientes recebendo quimioterapia, porém há pouca informação sobre a necessidade de rastreio nestes pacientes e sobre o manejo da infecção pelo HCV nos pacientes em tratamento para câncer. Vários estudos estão demonstrando a associação entre o HCV e outras neoplasias, além do fígado. Foi reportada uma alta incidência de HCV em pacientes com CEO. Um estudo publicado em 2016 com alta significância estatística mostrou clara associação entre a infecção pelo HCV e CCP, além da presença de múltiplas neoplasias primárias em pacientes com HCV e CEO. Pacientes com CCP e HCV-positivos poderão se beneficiar do tratamento contra o HCV para reduzir a chance de desenvolverem um CHC. Não há estudos no Brasil sobre a prevalência da hepatite C entre os pacientes com CCP.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL:

Avaliar a prevalência de infecção pelo HCV nos pacientes com CCP e o impacto desta infecção no prognóstico destes pacientes.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Descrever as características demográficas e clínicas dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço
2. Descrever a prevalência de infecção pelo HCV nas diversas topografias que compõem o grupo de câncer de cabeça e pescoço.
3. Descrever o prognóstico destes pacientes, comparando pacientes com e sem infecção pelo HCV.

MATERIAIS E MÉTODOS

Delineamento do estudo:

Estudo de coorte com coleta de dados retrospectivo.

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE:

Pacientes atendidos na Clínica de Cabeça e Pescoço do Hospital do Câncer I/ Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro, que realizaram exame histopatológico para comprovação da doença maligna na topografia de cabeça e pescoço. Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos e que haviam realizado teste sorológico para a infecção pelo HCV. A população será identificada a partir do registro hospitalar de câncer do INCA.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

1. Neoplasia benigna.
2. Ausência de neoplasia.
3. Não realização de exame histopatológico

COLETA DOS DADOS (FONTES E INSTRUMENTOS)

As variáveis clínico-patológicas, sócio-demográficas e de seguimento foram coletadas a partir dos prontuários eletrônico e físico. Foram avaliadas as

características demográficas e clínicas no momento da entrada do paciente na instituição, sua evolução e desfecho no período estudado.

DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS DE PROGNÓSTICO (DESFECHOS)

Desfechos principais

- **Ocorrência de outro tumor primário:** Foi considerada quando houve ocorrência, simultânea ou não, de tumores considerados primários independentes, confirmados por exames citológicos e/ou histopatológicos.
- **Óbito:** Foram considerados os óbitos relacionados à evolução do câncer, sendo computada a data constante na declaração de óbito ou, na sua ausência, a data informada no prontuário.

VARIÁVEIS INDEPENDENTES E DESCRITIVAS

- **Idade no momento do diagnóstico:** a data de nascimento completa e a idade em anos na data do diagnóstico de câncer. Na análise estatística foi estudada como variável contínua e dicotômica.
- **Sexo:** Referente à identificação do sexo do paciente. As categorias disponíveis são masculino e feminino.
- **Raça/Cor/Etnia:** Referente aos dados de identificação conforme atributos adotados pelo IBGE que classificam a raça/cor nas seguintes categorias: branca, preta, amarela, parda, indígena e sem informação.
- **Estado conjugal:** Referente ao estado conjugal do paciente na abertura da matrícula hospitalar. As categorias disponíveis são: casado, solteiro, divorciado, viúvo e sem informação. Para análise estatística foi considerado: com companheiro (casado, união estável) e sem companheiro (solteiro, desquitado/separado/divorciado, viúvo).

- **Grau de Instrução:** Referente à escolaridade do paciente na abertura da matrícula: analfabeto, 1º grau incompleto, 1º grau completo, 2º grau incompleto, 2º grau completo, superior incompleto, superior completo. Para análise estatística foi considerado o número de anos de estudo. Menor que nove anos (< 9 analfabetos, 1º grau incompleto, 1º grau completo) e Maior que nove anos (> 9 anos, 2º incompleto, 2º grau completo, superior incompleto; superior completo)
- **Procedência:** Referente ao município de residência, conforme declarada na ocasião da abertura da matrícula hospitalar. O código definido pelo IBGE será considerado. Para análise estatística foi considerado : Rio de Janeiro-capital ou municípios do estado do Rio de Janeiro.
- **Infecção pelo vírus da hepatite C (HCV):** O diagnóstico da infecção pela hepatite C pode ser feito pela detecção de anticorpos anti-HCV ou HCV-RNA. Foram considerados os resultados positivos para anti-HCV ou resultados isolados positivos para HCV-RNA. Somente foram considerados exames realizados no local do estudo.
- **Infecção pelo HIV:** Pacientes reagentes aos testes confirmatórios para HIV 1 e 2, tais como a imunofluorescência indireta, *imunoblot* ou *western blot*. Somente foram considerados exames realizados no local do estudo.
- **Data do diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço:** Foi considerada como data do primeiro diagnóstico de cada tumor a data da confirmação anatomopatológica do respectivo tumor.
- **Tipo histológico do câncer de cabeça e pescoço:** Referente à caracterização da estrutura celular do tumor (morfologia do tumor) por meio de exame microscópico.

Os pacientes foram classificados em dois grupos. O primeiro grupo de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CCECP), composto por casos de câncer de lábio (C00), base da língua (C01), língua (C02), gengiva (C03), assoalho bucal (C04), palato (C05), outras partes e partes não especificadas da boca (C06), glândula parótida (C07); glândulas salivares maiores e não especificadas (C08), amígdala (C09), orofaringe (C10), nasofaringe (C11), seio piriforme (C12), hipofaringe (C13), neoplasias malignas de outras localizações e de

localizações mal definidas do lábio, cavidade oral e faringe (C14), cavidade nasal e ouvido médio (C30), seios da face (C31) e neoplasia maligna da laringe (C32), de acordo com a 10ª versão da Classificação Internacional de Doenças (CID 10) (World Health Organization, 2010). E um segundo grupo no qual foram incluídos pacientes com outras neoplasias malignas de cabeça e pescoço (ONMCP), localizadas em tireóide (C73) e paratireóide (C75), pele não-melanoma (C44), linfoma de Hodgkin (C81), linfoma não Hodgkin (C83), mieloma múltiplo (C90), melanoma de pele (C43) e melanoma da coróide (C69.3).

Foram coletados diretamente dos prontuários os seguintes dados: data do diagnóstico de câncer, idade ao diagnóstico de câncer, sexo, raça / cor da pele, auto referida (classificada de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE em branca, parda, negra ou amarela), estado civil, local de residência, localização do tumor, tipo histológico do tumor, estadiamento clínico (considerando doença inicial para os estadios 0 a II e doença avançada para os estadios III e IV), presença de metástase, presença de segundo tumor primário, segundo tumor primário localizado em CEP, data do último contato ou visita ao hospital informado em prontuário e status no último contato (morto ou vivo).

A infecção pelo HCV foi detectada por ensaio imunoenzimático de terceira geração (ELISA - do inglês Enzyme-Linked Immunosorbent Assay); testes positivos ou indeterminados eram confirmados por *ensaio immunoblot recombinante (RIBA - do inglês recombinant immunoblot assay)* de terceira geração. Para fins de análise, os pacientes eram considerados positivos para HCV quando o teste ELISA foi positivo. A investigação do anticorpo anti HBc IgG foi efetuada por ELISA. Os testes positivos foram considerados como marcadores de exposição prévia ao HBV. Dois testes foram usados para detecção de anticorpos anti-HIV: ELISA para rastreamento e Western-Blot para confirmação da infecção pelo vírus. Os exames para HCV, HBV e HIV foram coletados por indicação do médico assistente, não sendo coletados de rotina em todos os pacientes do Hospital. As informações foram coletadas dos prontuários hospitalares físicos e eletrônicos.

Foi realizada a análise descritiva dos dados utilizando médias acompanhadas dos respectivos desvios-padrão (DP) para as variáveis contínuas e número absoluto e frequência para as variáveis categóricas. A comparação entre médias foi realizada por análise da variância (ANOVA). O teste do qui-quadrado foi

utilizado com a finalidade de comparar a frequência das variáveis categóricas. O tempo de sobrevivência global foi calculado a partir do intervalo entre a data do diagnóstico de câncer e a data do óbito. Para os pacientes vivos na data do último seguimento, o tempo foi censurado na data do último contato ou da última visita ao hospital ou em 31 de dezembro de 2016, conforme o caso. Curvas de sobrevivência foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier, sendo a análise da diferença entre os grupos realizada por meio do teste log-rank. Um modelo de risco proporcional de Cox foi construído, a fim de identificar o risco de morrer de acordo com presença ou ausência de infecção pelo HCV. O modelo foi ajustado pela idade, sexo e estadiamento. Foram incluídos na análise de sobrevivência e no modelo de regressão de Cox somente pacientes com tempo de seguimento maior ou igual a 6 meses. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. Os dados foram analisados por meio do programa estatístico SPSS versão 21.0 (São Paulo, Brasil).

O estudo foi aprovado pelo CEP do INCA sob o número CEP - 128/11, CAAE - 0104.0.007.000-11. Houve dispensa do TCLE, pois apenas foram coletados dados retrospectivos dos prontuários hospitalares.

RESULTADOS

Foram identificados 374 pacientes testados para HCV na Clínica de Cabeça e Pescoço, durante o período do estudo, foram excluídos 22 pacientes por ausência de neoplasia no exame histopatológico, 8 por neoplasia benigna e 14 por não terem realizado exame histopatológicos.

Foram incluídos no estudo 330 pacientes maiores de 18 anos com CCP. Destes, 144 (43,6%) apresentavam CCECP (51 casos localizados em lábio e cavidade oral, 51 em laringe, 32 em faringe e 10 em nasofaringe), enquanto 186 (56,4%) apresentavam ONMCP, sendo 85 linfomas, 18 de pele (basocelular ou espinocelular), 17 em tireóide ou paratireóide, 16 melanomas, 11 em parótida ou glândulas salivares e 39 em outras localizações da CEP. A população era composta majoritariamente por pacientes com menos de 60 anos de idade (60,0%), do sexo masculino (67,9%), de cor branca (65,2%), com baixa escolaridade (51,5%), que vivia com o (a) companheiro (a) (64,2%) e que residia no interior do Estado do Rio de Janeiro (53,9%). A comparação entre as características demográficas e epidemiológicas mostrou que pacientes com ONMCP eram mais jovens e mais frequentemente do sexo feminino que aqueles com CCECP (**Tabela 1**).

Tabela 1. Características demográficas e epidemiológicas dos pacientes com neoplasias localizadas na região da cabeça e pescoço.

Variáveis	Todos os tumores (N=330)		CCECP (N=144)		ONMCP (N=186)		Valor de p
	N	%	N	%	N	%	
Idade no diagnóstico							0,001
Média (± DP)	55,5	13,9	58,4	9,7	53,2	16,2	
Sexo							< 0,001
Feminino	106	32,1	27	18,8	79	42,5	
Masculino	224	67,9	117	81,3	107	57,5	
Raça							0,383
Branca	215	65,2	89	61,8	126	67,7	
Parda	90	27,3	45	31,3	45	24,2	
Negra	23	7,0	9	6,3	14	7,5	
Amarela	1	0,3	1	0,7	0	0,0	
Sem informação	1	0,3	0	0	1	0,5	
Escolaridade							0,546
< 9 anos de estudo	170	51,5	79	54,9	91	48,9	
≥ 9 anos de estudo	157	47,6	64	44,4	93	50,0	
Sem informação	3	0,9	1	0,7	2	1,1	
Vive com companheiro							0,564
Sim	212	64,2	95	66	117	62,9	
Não	118	35,8	49	34	69	37,1	
Local da residência							0,881
Capital	152	46,1	67	46,5	85	45,7	
Interior do estado	178	53,9	77	53,5	101	54,3	

CCECP= Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço

ONMCP = Outras neoplasias malignas de cabeça e pescoço

Os valores de p estatisticamente significantes estão em negrito

Mais da metade dos pacientes (56,4%) apresentava doença avançada (estádios III ou IV) no momento do diagnóstico, sendo essa condição mais frequente em pacientes com CCECP (69,4 x 46,2%; $p < 0,001$). A presença de anticorpo anti HBc IgG foi detectada em 19,1% dos pacientes, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Por sua vez, infecção pelo HIV

somente foi observada entre os casos de ONMCP (5,4%). A presença de segundo tumor primário foi observada em 13,3% dos pacientes, sendo que segundo tumor primário em CP só foi observado em pacientes com CCECP (8,3% x 0%; $p < 0,001$) (Tabela 2).

Tabela 2. Características das neoplasias localizadas na região da cabeça e pescoço

Variáveis	Todos os tumores (N=330)		CCECP (N=144)		ONMCP (N=186)		Valor de p
	N	%	N	%	N	%	
Estadiamento do câncer							< 0,001
Doença inicial (estágios 0 a 2)	45	13,6	15	10,4	30	16,1	
Doença avançada (estágios 3 e 4)	186	56,4	100	69,4	86	46,2	
Sem informação	99	30,0	29	20,1	70	37,6	
Presença de metástase							< 0,001
Sim	88	26,7	55	38,2	33	17,7	
Não	242	73,3	89	61,8	153	82,3	
Presença de segundo tumor primário							< 0,001
Sim	44	13,3	30	20,8	14	7,5	
Não	286	86,7	114	79,2	172	92,5	
Segundo Tumor Primário em CP							< 0,001
Sim	12	3,6	12	8,3	0	0	
Não	318	96,4	132	91,7	186	100,0	
Anticorpo anti HBc IgG							0,151
Positivo	63	19,1	32	22,2	31	16,7	
Negativo	224	67,9	89	61,8	135	72,6	
Inconclusivo	1	0,3	1	0,7	0	0	
Não realizado	42	12,7	22	15,3	20	10,8	
Anticorpos anti-HIV							< 0,001
Positivo	10	3,0	0	0	10	5,4	
Negativo	252	76,4	102	70,8	150	80,6	
Não realizado	68	20,6	42	29,2	26	14,0	

CCECP = Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço

ONMCP = Outras neoplasias malignas de cabeça e pescoço

CP = Cabeça e Pescoço

Os valores de p estatisticamente significantes estão em negrito

Como segundo tumor primário predominaram os cânceres de próstata (12 casos) e CCP (laringe 5 casos, língua 4, orofaringe 1, palato 1 e seio piriforme 1). Na sequência estavam os tumores de bexiga (3 casos), rim (2), linfoma não-Hodgkin (2), câncer de pele melanoma (2) e não melanoma (2), câncer de colo de útero (2), linfoma de Hodgkin, leucemia mielóide crônica (1), câncer vagina (1), câncer de cólon (1), fígado (1), mama (1) e tumor desmóide (1).

A prevalência de infecção pelo HCV foi 3,2 vezes maior nos pacientes com CCECP (13,9%) que entre aqueles com ONMCP (4,3%) (**Tabela 3**). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes com sorologia positiva e negativa para HCV em relação à média de idade ($p= 0,179$), sexo ($p= 0,399$), escolaridade ($p= 0,848$) e estado civil ($p= 0,100$). Entretanto, os pacientes soropositivos para HCV mais frequentemente eram de cor branca ($p= 0,017$), viviam na capital ($p= 0,043$), eram soropositivos para o HBV ($p= 0,010$) e tiveram diagnóstico de segundo tumor primário de CP ($p< 0,001$). Além disso, não houve diferença entre os dois grupos no que se refere a sorologia positiva para o HIV ($p= 0,451$) (**dados não mostrados**). Foi realizada a carga viral em 25 (89,3%) dos 28 casos positivos para HCV, sendo encontrados 22 (88,0) pacientes com infecção ativa pelo HCV.

Tabela 3. Prevalência de infecção pelo HCV em pacientes com neoplasias localizadas na região da cabeça e pescoço

Localização do Tumor	N	HCV	
		N	%*
CCECP	144	20	13,9
Lábio e cavidade oral (C00-08)	51	8	15,7
Laringe (C32)	51	6	11,8
Faringe e adjacências (C09-10 e C12-14)	32	5	15,6
Nasofaringe (C11)	10	1	10,0
ONMCP	186	8	4,3
Linfomas	85	1	1,2
Pele (basocelular ou espinocelular)	18	3	16,7
Tireóide ou Paratireóide	17	0	0
Melanoma	16	2	12,5
Parótida ou Glândulas salivares	11	1	9,1
Demais tumores localizados em CP	39	1	2,6
Todos os tumores	330	28	8,5

CCECP= Carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço

ONMCP = Outras neoplasias malignas de cabeça e pescoço

CP= Cabeça e Pescoço

* % na linha

Entre os pacientes com pelo menos 6 meses de seguimento (n= 295), incluídos na análise de sobrevida, a letalidade foi de 50,0% entre os soropositivos para HCV e 31,1% entre os soronegativos (p= 0,043). O tempo médio de sobrevida foi de 5,2 anos (IC95% 3,5 - 6,8) e 7,2 anos (IC95% 6,8 - 7,5), respectivamente (p= 0,007). Pacientes HCV positivos apresentaram 90% maior risco de morrer (HR bruta HR 1,9 IC95% 1,1 - 3,3 p= 0,028; Após ajuste por idade, sexo e estadiamento, os pacientes HCV positivos apresentaram risco 1,9 vezes maior de óbito em relação aos negativos (HR=1,9 IC95% 1,1 - 3,4 p= 0,025).

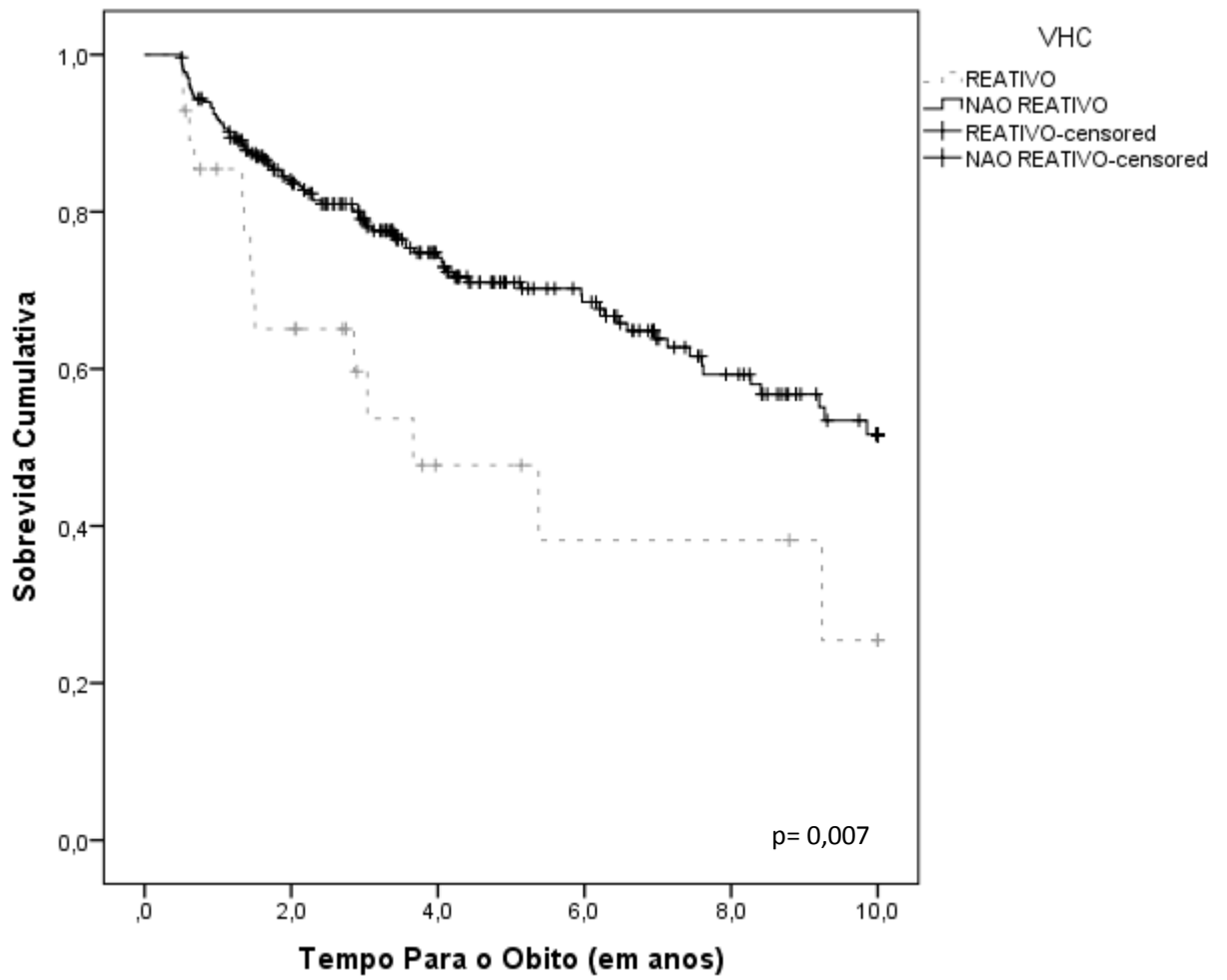


Figura 1. Curvas de sobrevivida comparando pacientes com e sem infecção pelo HCV.

DISCUSSÃO

Neste estudo de coorte retrospectivo conduzido num país cuja prevalência de infecção pelo HCV é considerada baixa (< 1,5%), foi observada prevalência 3 vezes maior de infecção pelo HCV entre os pacientes com CCECP em relação àqueles com ONMCP. Além disso, observou-se pior sobrevida nos pacientes com infecção pelo HCV.

Os resultados apontaram para o fato que 13,9% dos pacientes com CCECP apresentaram sorologia positiva para o HCV. Prevalência elevada de infecção pelo HCV foi registrada em todas as localizações de cabeça e pescoço estudadas: lábio e cavidade oral, laringe, faringe e adjacências e nasofaringe. Os valores observados situam-se entre os descritos nos demais estudos que mostraram associação entre a infecção pelo HCV e os CCECP. Mahale et al. (2016) relataram elevada prevalência do HCV não só nos cânceres de orofaringe (14,0%) como também entre os cânceres relacionados ao HPV localizados em orofaringe (16,9%) e naqueles não-orofaríngeos de cabeça e pescoço (20,0%). Sugerem a associação entre HCV e HPV, facilitada pela ação oncogênica resultante da interação entre esses vírus (MAHALE et al., 2016). Prevalência superior foi descrita por Nagao et al. (1997), em estudo realizado no Japão, no qual identificaram infecção pelo HCV em 24,0% de 100 pacientes com carcinoma de cavidade oral HCV. Esses mesmos autores, em outro estudo com 305 pacientes com CCECP relataram que 16,7% apresentavam infecção pelo HCV. Já Nobles et.al. (2004), nos Estados Unidos da América, revelaram que 21% dos pacientes com CCECP estavam infectados pelo HCV. Por outro lado, Takata, Takahashi e Fukuda (2002), também no Japão, descreveram prevalência abaixo da relatada no presente estudo, uma vez que somente 9,3% dos pacientes com câncer de cavidade oral apresentavam sorologia positiva para HCV.

De acordo com nossos resultados, os pacientes com câncer de lábio e cavidade oral foram os que apresentaram prevalência mais elevada de infecção pelo HCV (15,7%). Diversos autores têm defendido que além da doença hepática, a infecção pelo HCV provoca uma infecção sistêmica crônica que pode levar à

ativação e estimulação do sistema imune, levando ao desenvolvimento de doenças auto-imunes e mediadas por imuno-complexos CACOUB et al.(2015) Tem-se observado ainda que além da forte associação entre a infecção pelo HCV e o CHC - os linfomas não-Hodgkin e neoplasias cujos fatores de risco são tabagismo e etilismo, como o tumor de pâncreas, rim e cabeça e pescoço, também são mais frequentes em pacientes com infecção pelo HCV (OMLAND et al., 2010). Estudo realizado por Herminda et al. (2002) identificou RNA do HCV na saliva da maioria dos pacientes portadores do vírus da HCV. Grossmann et al.(2010), por sua vez, sugeriram que o HCV, ao estimular a resposta imune nesta região, pode aumentar o risco de desenvolvimento do líquen plano oral. Esta condição pré-maligna está associada com o desenvolvimento de CEO (SU et al., 2012; GROSSMANN et al., 2010). Estudos conduzido por Mignogna et al. (2004) demonstraram que a taxa de transformação do LPO em CCE foi de aproximadamente 3,7%.

Observou-se ainda, no presente estudo, maior percentual de segunda neoplasia primária entre os pacientes com CCECP (20,8%) quando comparados àqueles do grupo ONMCP (7,5%). Pacientes com tumores do trato aerodigestivo possuem maior risco de desenvolver um segundo tumor primário nessa região, pois a mesma é exposta ao mesmo fator de risco que gerou o tumor primário (CATALOIU; DANCIU; POPESCU, 2013). Slaughter, Southwick e Smejkal (1953) relataram que a mucosa normal que circunda o tumor apresenta hiperplasia, hiperqueratinização, fibrose e atrofia atípicas. Esses autores mostraram que uma segunda neoplasia primária de cabeça e pescoço foi apresentada por 11,2% dos pacientes analisados. Por sua vez, Nagao e Sata (2009) mostraram incidência elevada de múltiplas neoplasias primárias (MNP) entre os pacientes com CCECP infectados pelo HCV, sendo o carcinoma hepatocelular a segunda neoplasia mais frequentemente encontrada. Em nosso estudo as neoplasias de cabeça e pescoço e as do trato urológico foram as mais frequentes. Este resultado pode estar relacionado ao fato da nossa população ser composta por homens acima dos 50 anos (neoplasia de próstata) e expostos aos fatores de risco para CCECP como tabagismo e etilismo (nova neoplasia de CP e bexiga).

Neste estudo somente os pacientes com pelo menos 6 meses de seguimento (n= 295) foram incluídos na análise de sobrevida. Pacientes soropositivos para HCV apresentaram pior prognóstico quando comparados aos

soronegativos. No nosso conhecimento, o único estudo que avaliou o impacto da infecção pelo HCV no prognóstico dos pacientes com CCECP foi o Hunt et al. (2005). Diferentemente dos nossos resultados, nesse estudo o HCV não influenciou a sobrevida livre de doença ou a sobrevida global (HUNT et al., 2005). Entretanto, esses autores analisaram apenas 100 pacientes, com doença hepática relativamente limitada, sendo 21% deles soropositivos para o HCV. Destacam ainda tratar-se de uma população de pacientes heterogênea e que diferenças na sobrevida poderiam ser identificadas em estudos prospectivos ou caso-controle.

Este estudo apresenta pontos positivos que devem ser destacados. Em primeiro lugar, trata-se do primeiro estudo brasileiro a avaliar a associação entre HCV e os CCECP. Além disso, foi conduzido em uma única instituição, todos os pacientes realizaram confirmação histopatológica e foi realizada carga viral em 89,3% dos pacientes positivos para HCV. Por outro lado, devem ser consideradas na análise algumas limitações do estudo. A principal limitação deste estudo foi a não disponibilidade de informações sobre possíveis fatores de confundimento que pudessem interferir na associação infecção pelo HCV e sobrevida como a presença de comorbidades, tabagismo e alcoolismo. Também não foi analisada a presença do HPV nas amostras, o que é hoje um importante fator associado ao prognóstico desses pacientes (KIMPLE; SHER, 2015). Embora tenham sido incluídos todos os pacientes com sorologia colhida no período, é possível que a sorologia tenha sido solicitada em caso de acidente biológico ou suspeita clínica de doença hepática, não sendo solicitada como rotina para esses pacientes. Além disso, o grupo de comparação foram os pacientes com ONMCP que frequentavam o hospital e não a população geral.

Conclui-se que o HCV pode estar associado ao CCP, aumentando o risco de desenvolver uma segunda neoplasia e reduzindo a sobrevida nesses pacientes. Com o recente avanço do tratamento da infecção pelo HCV com antivirais de ação direta (do inglês: *direct-acting antiviral - DAA*), que possuem alta taxa de cura, poucos efeitos colaterais e curto tempo de tratamento, torna-se importante rastrear essa infecção em pacientes com CCP. Uma vez que a infecção pelo HCV se apresenta na maioria das vezes de forma assintomática, sua detecção e a adequada abordagem terapêutica em pacientes com CCP poderia prevenir o desenvolvimento

de uma segunda neoplasia, reduzir complicações, aumentar a sobrevida, além de bloquear a transmissão do vírus.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- A BORCHARDT, Roy. Challenges in managing hepatitis C virus infection in cancer patients. "**World Journal Of Gastroenterology**", [s.l.], v. 20, n. 11, p.2771-2772, 2014. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i11.2771>.
- ALONSO, Monica et al. Hepatitis C in key populations in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. "**International Journal Of Public Health**", [s.l.], v. 60, n. 7, p.789-798, 23 ago. 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00038-015-0708-5>.
- ANDRADE, Luisjesuino de Oliveira et al. Association between hepatitis C and hepatocellular carcinoma. "**Journal Of Global Infectious Diseases**", [s.l.], v. 1, n. 1, p.33-37, 2009. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0974-777x.52979>.
- ANTONELLI, Alessandro et al. Thyroid Cancer in HCV-Related Chronic Hepatitis Patients: A Case-Control Study. "**Thyroid**", [s.l.], v. 17, n. 5, p.447-451, maio 2007. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2006.0194>.
- BERGASA, Nora V. et al. Adrenal Tumors in Patients With Chronic Hepatitis C. **Gastroenterol Hepatol**, [s. L.], v. 6, n. 6, p.385-387, jun. 2010.
- BISCEGLIE, Adrian M. di. Hepatitis B and hepatocellular carcinoma. "**Hepatology**", [s.l.], v. 49, n. 5, p.56-60, 27 abr. 2009. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.22962>.
- BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ministério da Saúde (Org.). "**Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**". 2016.

Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/index.asp>>. Acesso em: 12 fev. 2016.

CACOUB, P. et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. "**Therapeutic Advances In Infectious Disease**", [s.l.], v. 3, n. 1, p.3-14, 28 maio 2015. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/2049936115585942>.

CAMPANA, I; GOIATO, M. HEAD AND NECK TUMORS: EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS, DIAGNOSIS AND TREATMENT. **Revista Odontológica de Araçatuba**, Araçatuba, v. 1, n. 34, p.20-26, 2013.

CARBONE, Antonino. Relationships between lymphomas linked to hepatitis C virus infection and their microenvironment. "**World Journal Of Gastroenterology**", [s.l.], v. 19, n. 44, p.7874-7875, 2013. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i44.7874>.

CARROZZO, M et al. An atypical verrucous carcinoma of the tongue arising in a patient with oral lichen planus associated with hepatitis C virus infection. **Oral Oncology**, [s. L.], v. 3, n. 33, p.220-225, maio 1997.

CATALOIU, Adriana-daniela Heroiu; DANCIU, Cezara Elisabeta; POPESCU, Cristian Radu. Multiple Cancers of the Head and Neck. **Maedica**, [s. L.], v. 1, n. 8, p.80-85, 2013.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **U.S. 2010 "Surveillance Data for Acute Viral Hepatitis: Statistics & Surveillance"**. 2010. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2010surveillance/commentary.htm>>. Acesso em: 17 fev. 2017.

CHOO, Q. et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, [n.i.], v. 244, n. 4902, p.359-362, 21 abr. 1989.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS – CONITEC (Org.). “**Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções**”. 2015. Disponível em:

<http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_PCDT-HepatiteC-CP.pdf>. Acesso em: 03 fev. 2017.

COOPER, Jay S. et al. National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-Year update. “**Head & Neck**”, [s.l.], v. 31, n. 6, p.748-758, jun. 2009. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.21022>.

DEDIVITIS, Rogério Aparecido et al. Tumores primários múltiplos em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, [s. L.], v. 4, n. 38, p.535-536, 2009.

DONATO, F.. Alcohol and Hepatocellular Carcinoma: The Effect of Lifetime Intake and Hepatitis Virus Infections in Men and Women. “**American Journal Of Epidemiology**”, [s.l.], v. 155, n. 4, p.323-331, 15 fev. 2002. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/aje/155.4.323>.

EFTEKHARIAN, Ali et al. Hepatitis C virus in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck in Iran: is there any relation?. “**European Archives Of Otorhino-laryngology**”, [s.l.], v. 269, n. 12, p.2571-2573, 14 fev. 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-012-1953-3>.

EL-SERAG, Hashem B. et al. Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: A population-based study of U.S. veterans. “**Hepatology**”, [s.l.], v. 49, n. 1, p.116-123, 2 set. 2008. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.22606>.

FERREIRA, Paulo Roberto Abrão et al. Disease burden of chronic hepatitis C in Brazil. “**The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**”, [s.l.], v. 19, n. 4, p.363-368, jul. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2015.04.004>.

FIORINO, Sirio et al. Possible association between hepatitis C virus and malignancies different from hepatocellular carcinoma: A systematic review. "**World Journal Of Gastroenterology**", [s.l.], v. 21, n. 45, p.12896-12953, 2015. Baishideng Publishing Group Inc. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i45.12896>.

FUJII, Yasuhiko et al. Hepatitis C virus infection in patients with leukemia. "**American Journal Of Hematology**", [s.l.], v. 46, n. 4, p.278-282, ago. 1994. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.2830460405>.

GANDOLFO, S et al. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population. "**Oral Oncology**", [s.l.], v. 40, n. 1, p.77-83, jan. 2004. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1368-8375\(03\)00139-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1368-8375(03)00139-8).

GORDON, S. C. et al. Risk for Renal Cell Carcinoma in Chronic Hepatitis C Infection. "**Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**", [s.l.], v. 19, n. 4, p.1066-1073, 23 mar. 2010. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.epi-09-1275>.

GOWER, Erin et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. "**Journal Of Hepatology**", [s.l.], v. 61, n. 1, p.45-57, nov. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.027>.

GROSSMANN, S. D. M. C. et al. Xerostomia, hyposalivation and sialadenitis in patients with chronic hepatitis C are not associated with the detection of HCV RNA in saliva or salivary glands. "**Journal Of Clinical Pathology**", [s.l.], v. 63, n. 11, p.1002-1007, 5 out. 2010. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2010.080036>.

HANAFIAH, Khayriyyah Mohd et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. "**Hepatology**", [s.l.], v. 57, n. 4, p.1333-1342, 4 fev. 2013. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26141>.

HERMIDA, M et al. Detection of HCV RNA in saliva of patients with hepatitis C virus infection by using a highly sensitive test. "**Journal Of Virological Methods**", [s.l.], v. 101, n. 1-2, p.29-35, mar. 2002. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0166-0934\(01\)00417-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0166-0934(01)00417-7).

HUNT, Jason et al. Outcome Analysis of Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck and Hepatitis C Virus. "**The Laryngoscope**", [s.l.], v. 115, n. 10, p.1882-1886, out. 2005. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mlg.0000177991.03841.27>.

HWANG, Jessica P. et al. Hepatitis C Virus Screening in Patients With Cancer Receiving Chemotherapy. "**Journal Of Oncology Practice**", [s.l.], v. 10, n. 3, p.167-174, maio 2014. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jop.2013.001215>

KIM, Chang Wook; CHANG, Kyong-mi. Hepatitis C virus: virology and life cycle. "**Clinical And Molecular Hepatology**", [s.l.], v. 19, n. 1, p.17-25, 2013. The Korean Association for the Study of the Liver. <http://dx.doi.org/10.3350/cmh.2013.19.1.17>.

KIMPLE, Randall J.; SHER, David J.. Human Papillomavirus and Head and Neck Cancer. "**International Journal Of Radiation Oncology*biology*physics**", [s.l.], v. 92, n. 2, p.196-199, jun. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.01.015>.

KOIKE, Kazuhiko. The Oncogenic Role of Hepatitis C Virus. "**Viruses And Human Cancer**", [s.l.], p.97-111, 6 set. 2013. Springer Berlin Heidelberg. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-38965-8_6.

KRETZER, Iara Fabricia et al. Hepatitis C Worldwide and in Brazil: Silent Epidemic—Data on Disease including Incidence, Transmission, Prevention, and Treatment. "**The Scientific World Journal**", [s.l.], v. 2014, p.1-10, 2014. Hindawi Publishing Corporation. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/827849>.

KRYSTYNA, Annika et al . Correlation of hepatitis C and prostate cancer, inverse correlation of basal cell hyperplasia or prostatitis and epidemic syphilis of unknown duration. *Int. braz j urol.*, Rio de Janeiro , v. 37, n. 2, p. 223-230, Apr. 2011 .

LARREY, Dominique. Is chronic hepatitis C virus infection a risk factor for breast cancer? "**World Journal Of Gastroenterology**", [s.l.], v. 16, n. 29, p.3687-3691, 2010. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v16.i29.3687>.

LODI, G; PELLICANO, R; CARROZZO, M. Hepatitis C virus infection and lichen planus: a systematic review with meta-analysis. "**Oral Diseases**", [s.l.], v. 16, n. 7, p.601-612, 15 set. 2010. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-0825.2010.01670.x>.

MAHALE, Parag et al. Association Between Hepatitis C Virus and Head and Neck Cancers. **Journal Of The National Cancer Institute**, [s.i.], v. 8, n. 108, p.1-13, 13 abr. 2016.

MAHBOOBI, Nima; AGHA-HOSSEINI, Farzaneh; LANKARANI, Kamran Bagheri. Hepatitis C Virus and Lichen Planus: The Real Association. **Hepat Mon**, [s. L.], v. 10, n. 3, p.161-164, 2010.

MELE, A.. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian multicenter case-control study. "**Blood**", [s.l.], v. 102, n. 3, p.996-999, 3 abr. 2003. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2002-10-3230>.

MESSINA, Jane P. et al. "**Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes**". *Hepatology*, [s.l.], v. 61, n. 1, p.77-87, 28 jul. 2014. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27259>.

MICALLEF, J. M.; KALDOR, J. M.; DORE, G. J.. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal

studies. "**Journal Of Viral Hepatitis**", [s.l.], v. 13, n. 1, p.34-41, jan. 2006. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2893.2005.00651.x>.

MIGNOGNA, Md et al. Immune activation and chronic inflammation as the cause of malignancy in oral lichen planus: is there any evidence ? **Oral Oncology**, [s. L.], v. 2, n. 40, p.120-130, fev. 2004.

MODI, Aa; LIANG, Tj. Hepatitis C: a clinical review. "**Oral Diseases**", [s.l.], v. 14, n. 1, p.10-14, 18 dez. 2007. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-0825.2007.01419.x>.

MONTELLA, Maurizio et al. Is hepatitis C virus infection associated with thyroid cancer? A case-control study. "**International Journal Of Cancer**", [s.l.], v. 87, n. 4, p.611-612, 2000. Wiley-Blackwell. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0215\(20000815\)87:43.0.co;2-n](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0215(20000815)87:43.0.co;2-n).

M. RETTIG, Eleni; D'SOUZA, Gypsyamber. Epidemiology of Head and Neck Cancer. **Surgical Oncology Clinics Of North America**, Baltimore, v. 3, n. 24, p.379-396, 2015.

NAGAO, y et al. High prevalence of hepatitis C virus antibody and RNA in patients with head and neck squamous cell carcinoma. "**International Hepatology Communications**", [s.l.], v. 7, n. 3, p.206-212, jul. 1997. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0928-4346\(97\)00043-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0928-4346(97)00043-1).

NAGAO, Yumiko et al. High prevalence of hepatitis C virus antibody and RNA in patients with oral cancer. "**Journal Of Oral Pathology And Medicine**", [s.l.], v. 24, n. 8, p.354-360, set. 1995. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0714.1995.tb01199.x>.

NAGAO, Yumiko. Oral verrucous carcinoma arising from lichen planus and esophageal squamous cell carcinoma in a patient with hepatitis C virus-related liver cirrhosis-hyperinsulinemia and malignant transformation: A case report. "**Biomedical**

Reports", [s.l.], p.53-56, 3 out. 2012. Spandidos Publications.
<http://dx.doi.org/10.3892/br.2012.14>.

NAGAO, Yumiko; SATA, Michio. High incidence of multiple primary carcinomas in HCV-infected patients with oral squamous cell carcinoma. **Med Sci Monit**, [s. L.], v. 9, n. 15, p.453-459, 01 set. 2009.

NEGRI, Eva et al. B-cell non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus infection: A systematic review. "**International Journal Of Cancer**", [s.l.], v. 111, n. 1, p.1-8, 2004. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.20205>.

NELSON, Paul K et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. "**The Lancet**", [s.l.], v. 378, n. 9791, p.571-583, ago. 2011. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61097-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61097-0).

NICO, Marcello Menta Simonsen; FERNANDES, Juliana Dumet; LOURENCO, Silvia Vanessa. Líquen plano oral. *An. Bras. Dermatol.*, Rio de Janeiro, v. 86, n. 4, p. 633-643, Aug. 2011.

NOBLES, James et al. Prevalence and Epidemiology of Hepatitis C Virus in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. "**The Laryngoscope**", [s.l.], v. 114, n. 12, p.2119-2122, dez. 2004. Wiley-Blackwell.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.mlg.0000149444.30017.e8>.

NYBERG, Anders H. et al. "**CANCER RATES IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C IN A LARGE U.S. HEALTH MAINTENANCE ORGANIZATION (Kaiser)....HCV Linked to Increased Cancer Risks/Not just liver cancer**". 2015. EASL - The International Liver Congress 2015 50th annual Meeting of the European association for the Study of the Liver Vienna, austria april 22-26. Disponível em: <http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_53.htm>. Acesso em: 22 abr. 2015.

OMLAND, Lars Haukali et al. Mortality in patients with chronic and cleared hepatitis C viral infection: A nationwide cohort study. "**Journal Of Hepatology**", [s.l.], v. 53, n. 1, p.36-42, jul. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.01.033>.

PEREIRA, Leila Mmb et al. Prevalence and risk factors of Hepatitis C virus infection in Brazil, 2005 through 2009: a cross-sectional study. "**Bmc Infectious Diseases**", [s.l.], v. 13, n. 1, p.13-60, 1 fev. 2013. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-60>.

PLATT, Lucy et al. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. "**The Lancet Infectious Diseases**", [s.l.], v. 16, n. 7, p.797-808, jul. 2016. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(15\)00485-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(15)00485-5).

PRIANTE, Antonio Vitor Martins; CARVALHO, Andre Lopes; KOWALSKI, Luiz Paulo. Segundo tumor primário em pacientes com câncer de vias aerodigestivas superiores. "**Brazilian Journal Of Otorhinolaryngology**", [s.l.], v. 76, n. 2, p.251-256, abr. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1808-86942010000200017>.

PULTE, D.; BRENNER, H.. Changes in Survival in Head and Neck Cancers in the Late 20th and Early 21st Century: A Period Analysis. "**The Oncologist**", [s.l.], v. 15, n. 9, p.994-1001, 26 ago. 2010. Alphamed Press. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0289>.

SABHARWAL, Robin et al. Genetically altered fields in head and neck cancer and second field tumor. "**South Asian Journal Of Cancer**", [s.l.], v. 3, n. 3, p.151-153, 2014. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/2278-330x.136766>.

SIEGEL, Rebecca L.; MILLER, Kimberly D.; JEMAL, Ahmedin. Cancer statistics, 2015. "**Ca: A Cancer Journal for Clinicians**", [s.l.], v. 65, n. 1, p.5-29, jan. 2015. American Cancer Society. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21254>.

SLAUGHTER, Danely P.; SOUTHWICK, Harry W.; SMEJKAL, Walter. "Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium. Clinical implications of multicentric origin. "**Cancer**", [s.l.], v. 6, n. 5, p.963-968, set. 1953. Wiley-Blackwell. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(195309\)6:53.0.co;2-q](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(195309)6:53.0.co;2-q).

SMITH, Bryce D.; HOLTZMAN, Deborah; WARD, John W.. Hepatitis C Virus Testing of Persons Born During 1945–1965. "**Annals Of Internal Medicine**", [s.l.], v. 158, n. 9, p.705-706, 7 maio 2013. American College of Physicians. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00016>.

SØRENSEN, Henrik Toft et al. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: A nationwide cohort study in Denmark. "**Hepatology**", [s.l.], v. 28, n. 4, p.921-925, out. 1998. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.510280404>.

SU, Fu-hsiung et al. Positive Association Between Hepatitis C Infection and Oral Cavity Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan. "**Plos One**", [s.l.], v. 7, n. 10, p.48109-48117, 25 out. 2012. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0048109>.

SZABO, S.m. et al. PIN1 The Epidemiologic Burden Of Hepatitis C Virus Infection In Latin America. "**Value In Health**", [s.l.], v. 14, n. 7, p.558-559, nov. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2011.08.1655>.

TAKATA, Yutaka; TAKAHASHI, Tetsu; FUKUDA, Jinichi. Prevalence of hepatitis virus infection in association with oral diseases requiring surgery. "**Oral Diseases**", [s.l.], v. 8, n. 2, p.95-99, mar. 2002. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1601-0825.2002.1o794.x>.

TORRES, Harrys A. et al. Hepatitis C virus genotype distribution varies by underlying disease status among patients in the same geographic region: A retrospective multicenter study. "**Journal Of Clinical Virology**", [s.l.], v. 54, n. 3, p.218-222, jul. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2012.03.002>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (Org.). “**International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems**”. 2010. Volume 2 Instruction manual 2010 Edition. Disponível em: <http://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf>. Acesso em: 20 dez. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) (Org.). “**Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection**”. 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>>. Acesso em: 03 fev. 2017.

YEO, Winnie et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: A prospective study. “**Journal Of Medical Virology**”, [s.l.], v. 70, n. 4, p.553-561, 2 jun. 2003. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.10430>.

YEO, Winnie et al. Use of lamivudine to prevent hepatitis B virus reactivation during chemotherapy in breast cancer patients. “**Breast Cancer Research And Treatment**”, [s.l.], v. 88, n. 3, p.209-215, dez. 2004. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-004-0725-1>.