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

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Avaliação do perfil clínico, epidemiológico e laboratorial dos pacientes com câncer de pele melanoma e não melanoma do Serviço de Imunologia do HUGG/UNIRIO entre os anos de 2005 e 2018

Daniela de Abreu e Silva Martinez

RIO DE JANEIRO
2020

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

Avaliação do perfil clínico, epidemiológico e laboratorial dos pacientes com câncer de pele melanoma e não melanoma do Serviço de Imunologia do HUGG/UNIRIO entre os anos de 2005 e 2018

Daniela de Abreu e Silva Martinez

Sob a orientação do Professor

Omar Lupi da Rosa Santos

e Co-orientação do Professor

Antônio Macedo D'Acri

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

RIO DE JANEIRO

2020

Catalogação informatizada pelo(a) autor(a)

M385

Martinez, Daniela de Abreu e Silva
Avaliação do perfil clínico, epidemiológico e laboratorial dos pacientes com câncer de pele melanoma e não melanoma do Serviço de Imunologia do HUGG/UNIRIO entre os anos de 2005 e 2018 / Daniela de Abreu e Silva Martinez. -- Rio de Janeiro, 2020.
62 p.

Orientador: Omar Lupi da Rosa Santos.
Coorientador: Antônio Macedo DÁcri.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais, 2020.

1. HIV/AIDS. 2. Câncer de pele. 3. Carcinoma Basocelular. 4. Carcinoma Espinocelular. 5. Melanoma. I. Santos, Omar Lupi da Rosa, orient. II. DÁcri, Antônio Macedo, coorient. III. Título.

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

Daniela de Abreu e Silva Martinez

"Avaliação do perfil clínico, epidemiológico e laboratorial dos pacientes com câncer de pele melanoma e não melanoma do Serviço de Imunologia do HUGG/UNIRIO entre os anos de 2005 e 2018"

Aprovado(a) pela Banca Examinadora
Rio de Janeiro, 11 / 03 / 20

Prof. Dr. Omar Lupi da Rosa Santos - UNIRIO/RJ
(orientador)

Prof. Dr. Curt Mafra Treu – PG/RJ
(membro externo)

Prof. Dr. Antônio Macedo D'Acri – UNIRIO/RJ
(membro interno)

Prof. Dr. Ivan Jorge Freire de Semenovitch – PG/RJ
(suplente externo)

Prof. Dr. Fernando Raphael de Almeida Ferry – UNIRIO/RJ
(suplente interno)

Dedico esse trabalho a todos os meus familiares, aos que estão presentes na minha vida e em minha memória.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado a vida, saúde e força para seguir até aqui.

Aos meus pais, Gervasio e Elvira, e minhas irmãs, Raphaela e Gabriela que com muito carinho me apoiaram em todas as minhas decisões. E ao João, por toda cumplicidade, amor e palavras de incentivo.

Ao meu orientar Dr.º Omar Lupi e co-orientador Dr.º Antônio D'Acri, pela generosidade em transmitir conhecimento e experiência.

Ao Dr.º Maurício Pereira e Elivan Silva, fundamentais na elaboração desse trabalho.

A enfermeira Ana Carolina e membros do SAME, por toda paciência e prestatividade na busca dos prontuários solicitados.

RESUMO

O câncer de pele é a neoplasia maligna mais frequente, com taxa de incidência que aumenta constantemente em todo o mundo. É classificado simplificadamente como: câncer de pele não melanoma, que engloba o carcinoma basocelular e o carcinoma espinocelular e o melanoma. Pacientes imunossuprimidos apresentam marcadamente aumento do risco de desenvolver neoplasias cutâneas em comparação com a população geral. Com o advento da terapia antirretroviral ocorre o aumento da sobrevida dos pacientes portadores do vírus da imunodeficiência humana e com isso a elevação do risco de cânceres não definidores da síndrome da imunodeficiência adquirida, incluindo os cânceres de pele não melanoma e melanoma cutâneo. Acredita-se que o estudo do seu perfil clínico, epidemiológico e laboratorial contribuirá para melhor compreensão da sua evolução nesses pacientes.

Palavras-chave: carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular, melanoma, neoplasias cutâneas, HIV/AIDS.

ABSTRACT

Skin cancer accounts for most malignancies across the globe. They are primarily divided into melanoma and non-melanoma skin malignancies. Non-melanoma skin cancer includes basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. People affected by immunodeficiency, and especially those infected by Human Immunodeficiency Virus, are burdened by a higher risk of developing malignancies. The advent of antiretroviral therapy has markedly extended the survival rates of patients with human immunodeficiency virus. In HIV infected patients, cancer has become a growing problem, representing the first cause of death. A large number of worldwide studies have shown that Human Immunodeficiency Virus infection raises the risk of many non-AIDS defining cancers, including non-melanoma skin cancer and melanoma skin cancer. In this study, we aim to present the clinical features, epidemiology and laboratory markers for the better understanding.

Keywords: basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, melanoma, skin cancer, HIV/AIDS.

Lista de Abreviaturas

HIV	Vírus da imunodeficiência humana (*Human Immunodeficiency Virus*)
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*)
TARV	Terapia antirretroviral
HSH	Homens que fazem sexo com homens
HTLV-III	Vírus T-Linfotrópico Humano tipo lll (*Human T-Lymphotrophic Virus*)
LAV	Vírus Associado à Linfadenopatia (*Lymphadenopathy Associated Virus*)
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (*Enzyme-Linked Immuno Sorbant Assay*)
RNA	Ácido Ribonucleico (*Ribonucleic Acid*)
DNA	Ácido Desoxirribonucleico (*Deoxyribonucleic Acid*)
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais
SCLON	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SUS	Sistema Único de Saúde
CPNM	Câncer de pele não melanoma
PVHA	Pessoa vivendo com HIV/AIDS
CBC	Carcinoma Basocelular
CEC	Carcinoma Espinocelular
HPV	Papilomavírus Humano (*Human Pappilomavirus*)
EUA	Estados Unidos da América
OMS	Organização Mundial da Saúde
HUGG	Hospital Universitário Gaffrée & Guinle
UNIRIO	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
PNDST/AIDS/HV	Programa Nacional de DST, AIDS e Hepatites Virais
ONU	Organização das Nações Unidas
OMS	Organização Mundial da Saúde

CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
SAME	Serviço de Arquivo Médico Estatístico
AP	Área Programática
CNPCP	Campanha Nacional de Prevenção ao câncer de pele
SBD	Sociedade Brasileira de Dermatologia

Lista de Figuras

Figura 1. Pessoas vivendo com HIV por região.....18

Figura 2. Medicamentos disponíveis para o tratamento do HIV.....20

Figura 3. As camadas da pele: epiderme, derme e hipoderme.....23

Figura 4. A regra do ABCDE.....29

Lista de Quadros

Quadro 1. Classificação de Fitzpatrick.....24

Quadro 2: Comparação do volume do tumor com o grau de imunossupressão e carga viral e a localização do CBC em PVHA.....46

Quadro 3: Comparação do volume do tumor com o grau de imunossupressão e carga viral, metástase, presença de alterações histológicas sugestivas de HPV e a localização do CEC em PVHA.....47

Quadro 4. Localização do tumor, contagem de linfócitos T CD4, metástase e óbito.....47

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características da amostra (n=38164).....40

Tabela 2. Associação entre HIV positivo e câncer de pele (n=38164).....41

Tabela 3. Contagem de Linfócitos T CD4 de PVHA e com CPNM.....42

Tabela 4. Localização do CEC em PVHA.....44

Tabela 5. Localização do CEC em PVHA.....45

Tabela 6. Número de casos de melanoma cutâneo no HUGG em relação ao ano (n=107).....48

Lista de Gráficos

Gráfico 1. Contagem de Linfócitos T CD4 em PVHA e CBC.....42

Gráfico 2. Contagem de Linfócitos T CD4 em PVHA e CEC.....43

Gráfico 3. Porcentagem dos locais do CBC em PVHA.....44

Gráfico 4. Porcentagem dos locais do CEC em PVHA.....45

SUMÁRIO

1) INTRODUÇÃO 15
1.1) A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana.......15
1.1.a) O vírus da imunodeficiência humana.....15
1.1.b) Histórico.....15
1.1.c) Agente etiológico..... 16
1.1.d) Epidemiologia do HIV..... 16
1.1.e) Tratamento do HIV.....19
1.1.f) A Associação entre o Vírus HIV e o Câncer de pele Melanoma e Não-Melanoma.....21
1.2) O Câncer de Pele.....22
1.2.a) A pele humana.....22
1.2.b) Os tipos de Câncer de Pele.....24
1.2.c) Epidemiologia.....24
1.2.d) Apresentação Clínica.....25
1.2.e) Diagnóstico.....28
1.2.f) Tratamento.....31
1.2.h) Prognóstico.....32

2) OBJETIVOS.....33
2.1) Objetivos Gerais.....33
2.2) Objetivos Específicos.....33

3) JUSTICATIVA.....34

4) METODOLOGIA..... 35
4.1) Local do estudo.....35
4.2) Aspectos Éticos.....35
4.3) Desenho do Estudo 35
4.3) Amostra.....35
4.4.a) Coleta de Dados.....36
4.4.b) Critérios de Inclusão.....38

4.4.c) Critérios de Exclusão.....38
4.4.d) Variáveis utilizadas.....38
4.4.e) Análise Estatística 38

5) RESULTADOS.....39

6) DISCUSSÃO.....49

7) CONCLUSÃO.....53

REFERÊNCIAS.....55

ANEXO 1.....60

1) INTRODUÇÃO

1.1) A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana

1.1.a) O vírus da imunodeficiência humana

O vírus da imunodeficiência humana (HIV ou *Human Immunodeficiency Virus*) é transmitido sexualmente, via transfusões de sangue, compartilhando agulhas intravenosas e de forma congênita durante o parto ou aleitamento. A doença pelo HIV tem fases distintas: transmissão viral, soroconversão aguda, síndrome retroviral aguda, recuperação e soroconversão, infecção crônica assintomática e infecção sintomática pelo HIV ou síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA ou *Acquired Immunodeficiency Syndrome - AIDS*). O HIV é um retrovírus que infecta preferencialmente os linfócitos T CD4, produzindo sincício das mesmas, interferindo em sua função e podendo produzir grave imunodeficiência do indivíduo infectado. Uma vez que a contagem das células CD4 se torna muito baixa, as defesas imunológicas do hospedeiro passam a ser menos eficazes contra as infecções e malignidades oportunistas. Caso esse valor seja inferior a 200 células/mm^3 ou a presença de uma doença definidora de AIDS em um paciente com HIV é o critério para o diagnóstico de AIDS. O tratamento da molestia se baseia no controle da carga viral e da replicação viral, assim como no controle e prevenção das condições oportunistas, diminuição da carga viral do HIV e no monitoramento do aumento das células CD4 por meio de terapia antirretroviral (TARV) (WAYMACK et al., 2019).

1.1.b) Histórico

Em 1981, o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) dos EUA identificou um elevado número de pacientes adultos do sexo masculino, homens que fazem sexo com homens (HSH), moradores da Califórnia e Nova Iorque, que apresentavam pneumocistose, Sarcoma de Kaposi e comprometimento do sistema imune. Assim a AIDS foi reconhecida como uma nova doença, ainda não classificada, de etiologia provavelmente infecciosa e transmissível (FRIEDMAN-KIEN et al., 1981).

O pesquisador francês Luc Montaigner, do Instituto Pasteur na França, no ano de 1983, conseguiu isolar o vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) em pacientes com AIDS e o classificou como Vírus Associado à Linfadenopatia (LAV ou *Lymphadenopathy Associated Virus*) (BARRÉ-SINOUSSI et al., 1983). Em 1984, Robert Gallo, do NCI (*National Cancer Institute*) dos EUA, anunciou a descoberta de

um novo vírus que poderia ser a causa dessa imunossupressão, nomeando-o T-Linfotrópico Humano tipo lll (HTLV-III ou *Human T-Lymphotrophic Virus*) (GALLO, 1984; SARNGADHARAN et al., 1984). Em conferência, os dois institutos concluíram que LAV e HTLV-III tratavam-se do mesmo vírus, o agora renomeado HIV (MARX, 1984; GALLO et al., 2011).

O primeiro teste imunoenzimático para a detecção do vírus, chamado Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA ou *Enzyme-Linked Immuno Sorbant* Assay), foi aprovado pelo FDA (*Food and Drug Administration* ou Admnistração de Alimentos e Medicamentos) em 1985. (CDC, 1985).

Um outro vírus com características semelhantes ao HIV-1 foi identificado em 1986, o HIV-2 (CLAVEL et al., 1986). Nesse mesmo ano, o Comitê Internacional de Taxonomia e Viroses recomendou o termo HIV para denominação do vírus, reconhecendo-o como capaz de infectar seres humanos. (CASE, 1986).

No Brasil, a AIDS foi diagnosticada pela primeira vez no ano de 1982, em sete pacientes, HSH, sendo que um dos casos ocorreu em 1980 e foi reconhecido retrospectivamente no estado de São Paulo (CASTILHO et al. 2000).

1.1.c) Agente etiológico

O HIV é um retrovírus com genoma ácido ribonucleico (RNA ou *Ribonucleic Acid*), da Família *Retroviridae* (retrovírus) e subfamília *Lentivirinae*. Pertence ao grupo dos retrovírus citopáticos e não-oncogênicos, se multiplicam através de uma enzima denominada transcriptase reversa, responsável pela transcrição do RNA viral para uma cópia de ácido Desoxirribonucleico (DNA ou *Deoxyribonucleic Acid*), se integrando assim ao genoma do hospedeiro. Além disso, têm a capacidade de infectar linfócito T CD4, já que se liga a um componente da membrana dessa célula, e penetra no seu interior para multiplicar-se. Com isso, o sistema imune vai perdendo progressivamente a capacidade de responder de maneira adequada, tornando o organismo mais vulnerável a doenças. (CRAIG et al. 2012)

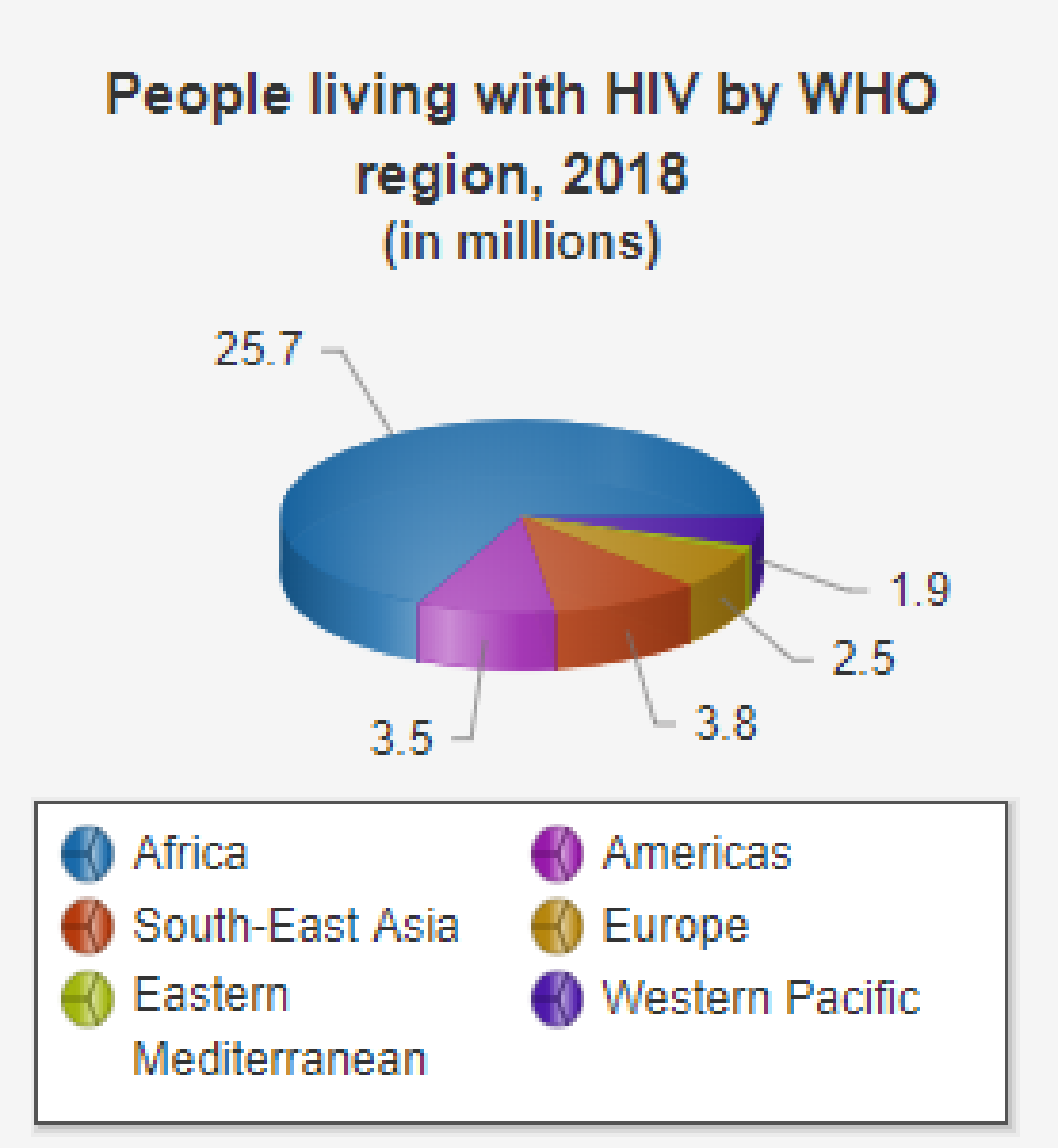
1.1.d) Epidemiologia do HIV

A AIDS é uma das maiores pandemias já enfrentadas pela humanidade, estimando-se haver atualmente mais de 37.9 milhões de pessoas vivendo com esta doença em todo o mundo. Destes, 25.7 milhões estão na África, 3.8 milhões na Ásia,

3.5 milhões nas Américas, 2.5 milhões na Europa em 2018 (Figura 1). Um total de 23.3 milhões estão recebendo a TARV (WHO, 2019).

No Brasil, em 2018, foram diagnosticados 43.941 novos casos de HIV e 37.161 casos de AIDS, notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), declarados no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) e registrados no Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL) e no Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), com taxa de detecção de 17,8/100.000 habitantes. No período de 1980 a junho de 2019, foram totalizados 966.058 casos de AIDS detectados no país. Desde o ano de 2012, observa-se a diminuição dessa taxa no Brasil, que passou de 21,4/100.000 habitantes (2012) para 17,8/100.000 habitantes em 2018, configurando decréscimo de 16,8%. Essa redução na taxa de detecção tem sido mais acentuada desde a recomendação do “tratamento para todos”, implementada em dezembro de 2013. (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2019)

Figura 1. Pessoas vivendo com HIV por região.



Fonte: WHO, 2018. Disponível em: <*https://www.who.int/hiv/data/en/*>

1.1.e) Tratamento do HIV

Os primeiros medicamentos antirretrovirais surgiram na década de 1980. Eles agem inibindo a multiplicação do HIV. O desenvolvimento e a evolução da TARV para tratar o HIV transformaram o que antes era uma infecção quase sempre fatal em uma condição crônica controlável, apesar de ainda não haver cura.

Desde 1996, o Brasil distribui gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) todos os medicamentos antirretrovirais e, desde 2013, o SUS garante tratamento para todas as pessoas vivendo com HIV, independentemente da carga viral. Atualmente, existem 21 medicamentos, em 37 apresentações farmacêuticas (Figura 2). (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2019)

Figura 2. Medicamentos disponíveis para o tratamento do HIV.

Item	Descrição	Unidade de fornecimento
1	Abacavir (ABC) 300mg	Comprimido revestido
2	Abacavir (ABC) Solução oral	Frasco
3	Atazanavir (ATV) 200mg	Cápsula gelatinosa dura
4	Atazanavir (ATV) 300mg	Cápsula gelatinosa dura
5	Darunavir (DRV) 75mg	Comprimido revestido
6	Darunavir (DRV) 150mg	Comprimido revestido
7	Darunavir (DRV) 600mg	Comprimido revestido
8	Dolutegravir (DTG) 50mg	Comprimido revestido
9	Efavirenz (EFZ) 200mg	Cápsula gelatinosa dura
10	Efavirenz (EFZ) 600mg	Comprimido revestido
11	Efavirenz (EFZ) Solução Oral	Frasco
12	Enfuvirtida (T20)	Frasco-ampola
13	Etravirina (ETR) 100mg	Comprimido revestido
14	Etravirina (ETR) 200mg	Comprimido revestido
15	Fosamprenavir (FPV) Suspensão Oral	Frasco
16	Lamivudina (3TC) 150mg	Comprimido revestido
17	Lamivudina 150mg+Zidovudina300mg (AZT+3TC)	Comprimido revestido
18	Lamivudina (3TC) Solução Oral	Frasco
19	Lopinavir 100mg + Ritonavir 25mg (LPV/r)	Comprimido revestido
20	Lopinavir (LPV/r) Solução Oral	Frasco
21	Lopinavir/ritonavir (LPV/r) 200mg + 50mg	Comprimido revestido
22	Maraviroque (MVQ) 150mg	Comprimido revestido
23	Nevirapina (NVP) 200mg	Comprimido simples
24	Nevirapina (NVP) Suspensão oral	Frasco
25	Raltegravir (RAL) 100mg	Comprimido mastigável
26	Raltegravir (RAL) 400mg	Comprimido revestido
27	Ritonavir (RTV) 100mg	Comprimido revestido
28	Ritonavir (RTV) Solução Oral	Frasco
29	Tenofovir (TDF) 300mg	Comprimido revestido
30	Tenofovir (TDF) 300mg + Entricitabina 200mg	Comprimido revestido
31	Tenofovir 300mg+Lamivudina 300mg	Comprimido revestido
32	Tenofovir 300mg+Lamivudina 300mg+Efavirenz 600mg	Comprimido revestido
33	Tipranavir (TPV) Solução Oral	Frasco
34	Tipranavir (TPV) 250mg	Cápsula Gelatinosa Mole
35	Zidovudina (AZT) 100mg	Cápsula gelatinosa dura
36	Zidovudina (AZT) Solução Injetável	Frasco-ampola
37	Zidovudina (AZT) Xarope	Frasco

Fonte: Ministério da Saúde do Brasil, 2019. Disponível em: <*http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-e-hiv/tratamento-para-o-hiv*>

1.1.f) A Associação entre o Vírus HIV e o Câncer de pele Melanoma e Não-Melanoma

O entendimento da relação entre imunossupressão induzida pelo HIV e câncer de pele não melanoma (CPNM) tem se tornando mais evidente nos últimos anos. Um estudo inicial em 1992 não encontrou relação entre HIV e o CPNM em comparação com controles imunocompetentes da mesma idade e os pesquisadores concluíram na época que o desenvolvimento do CPNM parecia ser determinado pelos mesmos fatores genéticos e ambientais que desencadeiam câncer de pele em indivíduos imunocompetentes (LOBO et al., 1992). No entanto, a idade média dos indivíduos desse estudo era 40 anos, refletindo a idade média de uma pessoa vivendo com HIV/AIDS (PVHA) naquele momento, assim sendo, esses pacientes podem não ter desenvolvido o câncer de pele, já que o tumor normalmente ocorre fases mais tardias na vida.

Com a introdução da TARV e consequente aumento da sobrevida dos portadores do vírus HIV, os cânceres não definidores de AIDS se tornaram um problema crescente neste grupo. (BERRETA et al., 2015; OLSEN et al., 2014) Dessa forma, recentemente vários estudos demonstraram um aumento da taxa de CPNM entre as PVHA e descrevem um risco duas vezes maior de desenvolver esse tipo de câncer quando comparado a população geral. (COATES & LESLIE, 2019; CHANG et al., 2017; SILVERBERG et al. 2013)

Entre indivíduos imunocompetentes, o carcinoma basocelular (CBC) é mais comum que o carcinoma espinocelular (CEC). No entanto, nos imunocomprometidos, incluindo receptores de transplante de órgãos e pessoas com disfunção imunológica, a incidência do CEC predomina sobre o CBC. (ASGARI et al. 2017) Curiosamente o CBC apresentou um maior risco entre HSH, especula-se que isso aconteça talvez por conta dessa população se expor mais a radiação ultravioleta. (OMLAND et al. 2018) Quando analisados separadamente, o CBC e o CEC apresentam um risco aumentado de 2 e 5 vezes respectivamente. O risco de CEC, aumenta ainda mais em pacientes com controle inadequado da infecção, com um nível de imunossupressão mais acentuado, ou seja, com linfócitos T CD4 abaixo de 200 células/mL e/ou carga viral acima de 10.000 cópias/mL. (ASGARI et al., 2017; COLLINS, 2019; OMLAND et al. 2018). Esse fato, sugere que a função imune pode contribuir para o aumento do risco de CEC.

O HIV parece promover malignidades cutâneas mediadas por vírus. (SONG et al. 2016). A hipótese que pode justificar as taxas mais altas de CEC em relação ao CBC, é a de que a PVHA está sujeita à co-infecção subjacente pelo Papilomavírus Humano (HPV ou *Human Papillomavirus*), um oncovírus. O DNA do HPV pode estar presente na maoria dos CEC de mucosa e em alguns CEC cutâneos. (WANG et al., 2014; COATES & LESLIE, 2019)

Já o melanoma apresenta dados variados na literatura. Um estudo epidemiológico recente de pacientes residentes nos Estados Unidos da da América (EUA) e Canadá, não evidenciou aumento da incidência do melanoma em PVHA. (YANIK et al., 2018) Por outro lado, um estudo de 2019, demonstrou que as PVHA eram significativamente mais propensas a desenvolver o melanoma e evoluir para estágios mais avançados da doença quando comparadas as pessoas não infectadas. (COGHILL, et al. 2019) A maioria dos trabalhos descreve essa associação.

A estimativa da incidência de melanoma em PVHA pode ser 2,6 vezes maior do que nas pessoas não infectadas. Nesse grupo de pacientes, o melanoma mostra um fenótipo mais agressivo e menores taxas de sobrevivência. (COGHILL, et al., 2015; MARRA, et al., 2017; FACCIOLÀ, et al. 2019) O aumento da incidência parece ser consequência da resposta imune ineficaz do hospedeiro na eliminação de células potencialmente malignas. (RYŠKA et al., 2017)

1.2) O Câncer de Pele

1.2.a) A pele humana

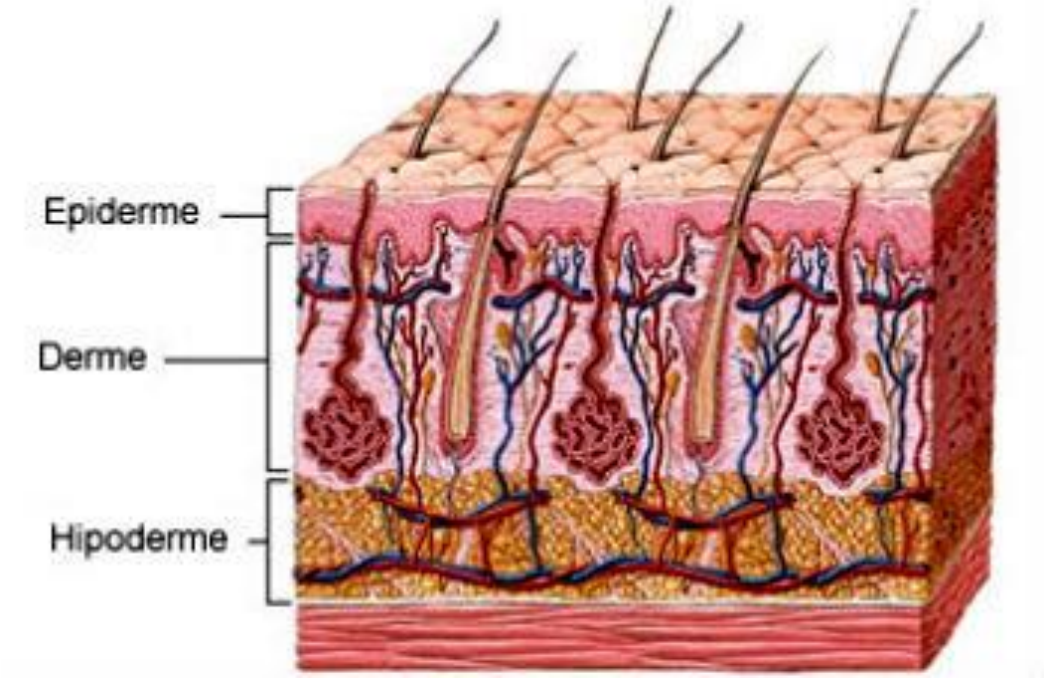
A pele é o maior órgão do corpo humano, que tem como principal função a proteção do seu meio interno e ao mesmo tempo interação com o meio externo. Representa 15% do peso corporal. Entre suas principais funções, podemos citar a barreira física de proteção contra: radiação, traumas, temperaturas, toxinas e bactérias, e outras funções como termorregulação, sensorial e secreção hormonal. Três unidades principais compõe a pele: epiderme, derme e hipoderme. A epiderme é a camada mais superficial, composta principalmente por células denominadas de queratinócitos, um epitélio estratificado que se divide em quatro camadas celulares: a camada basal, espinhosa, granulosa e córnea. (BOLOGNIA et al. 2015)

A camada basal ou estrato germinativo é responsável por produzir novas células e conectar a epiderme com a derme, nessa camada também estão presentes os melanócitos (responsáveis pela produção do pigmento da pele), células claras de

Masson, e as células de Merkel. A camada espinhosa ou malpighiana possui células poligonais com alta coesão, ligadas por desmossomos, que conferem maior resistência a atrito. As duas camadas mais superficiais são respectivamente a granulosa e camada córnea, compostas por queratina, responsáveis principalmente impermeabilidade e resistência mecânica.

A derme é composta por colágeno, fibras elásticas e substância fundamental, onde estão presentes os pelos, glândulas, vasos sanguíneos e linfáticos e nervos. A hipoderme ou tecido celular subcutâneo é rica em tecido adiposo e representa importante reserva calórica para o organismo (Figura3). (BELDA et al. 2019)

Figura 3. As camadas da pele: epiderme, derme e hipoderme.



Fonte: Sociedade Brasileira de Dermatologia, disponível em: <*http://www.sbd.org.br*>

Em 1976, FITZPATRICK classificou a pele humana em seis tipos de acordo com o fenótipo e etnia, variando do tipo I ao VI. Esse método tem sido utilizado até os dias atuais para descrever a sensibilidade cutânea à radiação ultravioleta em relação ao fenótipo cutâneo. Fitzpatrick I-II são características associadas a aumento do risco de câncer de pele e tipos V-VI, menor risco, sugerindo que o pigmento cutâneo protege a pele (WOLFF et al., 2011). Conforme representado no Quadro 1.

Quadro 1. Classificação de Fitzpatrick

Fototipo	Grupo	Eritema	Bronzeado	Sensibilidade aos Raios UV
I	Branco	Sempre	Nunca	Muito sensível
II	Branco	Sempre	Às vezes	Sensível
III	Morena clara	Moderado	Moderado	Normal
IV	Morena moderada	Pouco	Sempre	Normal
V	Morena escura	Raro	Sempre	Pouco
VI	Negra	Nunca	Raro	Insensível

Fonte: WOLFF et al., 2011

1.2.b) Os tipos de Câncer de Pele

O câncer de pele pode ser classificado de forma simplificada em CPNM que engloba o CBC e CEC e em melanoma. O CPNM é o mais frequente no Brasil e corresponde a cerca de 30% de todos os tumores malignos registrados no país. Apresenta excelente prognóstico quando é detectado e tratado precocemente. Entre os tumores de pele, o CBC é o mais frequente e de menor mortalidade, mas caso não seja tratado adequadamente pode gerar grave morbidade nas áreas acometidas e raramente metástases. Pessoas de pele clara, sensíveis à ação dos raios solares, com história pessoal ou familiar deste câncer ou com doenças cutâneas prévias são as mais atingidas. (INCA, 2019)

O melanoma tem origem nos melanócitos com frequência aumentada em adultos brancos. Esse tumor pode surgir em qualquer local do corpo que exiba a presença de melanócitos, sendo mais comum na pele. (SIEGEL, 2012) Representando apenas 3% das neoplasias malignas do órgão. É o tipo mais grave, devido à sua alta possibilidade de provocar metástases. Caso seja detectado na sua fase inicial, possui melhor prognóstico. Nos últimos anos, houve grande melhora na sobrevida dos pacientes com melanoma, principalmente devido à detecção precoce do tumor e à introdução dos novos medicamentos imunoterápicos. (INCA 2019)

1.2.c) Epidemiologia

O CPNM é o tipo de tumor com maior incidência no mundo, entre 2 milhões e 3 milhões de novos casos por ano, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS). No Brasil, o CPNM representa 30% do total de casos de câncer registrados no país e 95% dos casos de câncer de pele. (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2018)

Para cada ano do biênio 2018-2019, estimam-se 165.580 novos casos de CPNM, sendo 85.170 (51,3%) homens e 80.140 (48,7%) mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 82,53 casos novos a cada 100 mil homens e 75,84 para cada 100 mil mulheres. É o câncer de maior incidência, mas o de menor mortalidade se tratado adequadamente**.** (INCA, 2018)

O melanoma representa 4% do total dos cânceres cutâneos. Em 2018 o número de novos casos de melanoma foi de 6.260, sendo 2.920 homens e 3.340 mulheres e o número de mortes por melanoma foi de 1.794, sendo 1.012 homens e 782 mulheres (INCA, 2018)

1.2.d) Apresentação Clínica

MELANOMA

O melanoma pode ser classificado clinicamente como:

Melanoma extensivo superficial: é o tipo mais comum, são lesões pigmentadas, discretamente elevadas, de coloração variável (negra, acastanhada, rósea e esbranquiçada) com crescimento assimétrico, bordas irregulares. Pode estar relacionado à nevos melanocíticos ou iniciar *de novo*. Inicialmente possui uma fase de crescimento horizontal e posteriormente vertical.

Melanoma Nodular: é o segundo tipo mais comum e se inicia como pápula ou nódulo pigmentado. Pode ocorrer em qualquer parte do corpo, porém é mais comum em tronco, cabeça e pescoço. Apresenta fase de crescimento vertical, o que lhe confere pior prognóstico.

Melanoma Acrolentiginoso: é mais frequente em indivíduos da raça negra e amarela. Ocorrem nas palmas das mãos, plantas dos pés e leito ungueal. Possui prognóstico ruim, devido ao atraso no diagnóstico.

Lentigo Maligno Melanoma: localiza-se principalmente em áreas fotoexpostas, cabeça e pescoço. Possui crescimento mais lento. É caracterizado como mácula hipercrômica, com bordas irregulares e crescimento periférico incidioso. A idade média do paciente é 65 anos.

Melanoma Desmoplásico: caracteriza-se por nódulo amelanótico ou placa. As localizações mais comuns incluem, cabeça, pescoço e tronco. Pode apresentar neurotropismo.

Melanoma Spitizóide: semelhante a um nevo de Sptiz, localização principal no tronco.

Melanoma Amelanótico: melanoma com falta de pigmento, pode apresentar-se como nódulo, friável de crescimento progressivo. (BELDA et al. 2019; BOLOGNIA et al. 2015; WOLFF et al., 2011)

CARCINOMA BASOCELULAR

O CBC apresenta diversas formas clínicas e os locais mais comuns são as áreas fotoexpostas, principalmente a cabeça, mas pode ocorrer em outros locais da pele. Características comuns na maioria das lesões são telangiectasias, aspecto perolado, ulceração e bordas elevadas. São divididos nos seguintes subtipos:

CBC Nodular: é o subtipo mais comum, se apresenta como pápula ou nódulo translúcido, com telangectasias e bordas elevadas. Pode haver necrose central e ulceração.

CBC Pigmentado: exibe aumento de melanização, na maioria das vezes como pápula hiperpigmentada que pode ulcerar, também ocorre principalmente em áreas expostas ao sol.

CBC Superficial: ocorre mais comumente no tronco e aparece como uma mancha eritematosa, lembrando uma doença eritemato-escamosa como os eczemas ou psoríase.

CBC Esclerodermiforme: é uma variação com crescimento mais agressivo, pode ter coloração branca marfim, lembrando uma cicatriz ou placa de morféia.

Fibroepitelioma de Pinkus: é caracterizado por uma pápula eritematosa usualmente na parte inferior do tronco. (BELDA et al., 2019; BOLOGNIA et al., 2015; MARZUKA & BOOK, 2015; WOLFF et al. 2011)

CARCINOMA ESPINOCELULAR

O CEC é mais comum em áreas fotoexpostas, como cabeça, pescoço e dorso das mãos. Pode manifestar-se clinicamente como pápula, pápula queratósica, nódulo, nódulo-ulcerado, lesões em placa, vegetante ou verrucosas. Em imunossuprimidos ou

transplantados pode apresentar crescimento acelerado. Outras formas clínicas incluem:

CEC *in situ*: também conhecido como Doença de Bowen, clinicamente caracterizado por uma placa descamativa e bem delimitada. Geralmente é eritematosa, mas pode ser pigmentada. Apresenta crescimento lento, ao longo de anos. A eritroplasia de *Queyrat* é um termo utilizado para descrever o CEC in situ envolvendo o pênis, se apresenta como placa eritematosa, bem delimitada.

CEC de cavidade oral: ocorre normalmente em tabagistas e/ou etilistas crônicos. Há uma predominância em homens e o palato e língua são os locais mais afetados. Desenvolve-se com mais frequência de lesões de eritroplaquia e é usualmente assintomático.

CEC de lábio inferior: começa como uma placa áspera, queilite actínica ou leucoplasia escamosa com lenta progressão ao nódulo tumoral, ocorre principalmente no lábio inferior.

CEC genital: ocorre na vulva, mais comumente no grande lábio, começando com pequeno nódulo verrucoso ou placa eritematosa erosiva. Podem estar associadas a prurido. O HPV e o líquen escleroso podem ser precursores destas lesões. No pênis ocorre principalmente em homens não circuncidado e/ou com higiene precária.

CEC Verrucoso: é uma variante bem diferenciada e pode se localizar em diversas regiões. Apresenta crescimento lento, caráter invasivo e raramente metastatiza. Quando localizado na região anogenital, é chamado de tumor de *Buschke-Lowenstein*; na região plantar, *Epithelioma Cuniculatum*; na cavidade oral tumor de Ackerman ou Papilomatose Oral Florida. A origem é desconhecida, porém tem sido relacionado com o papiloma vírus humano.

CEC em Cicatrizes: aparecem após décadas de cicatrizes, úlceras crônicas ou queimaduras. Gradualmente surge nodularidade ou ulceração no tecido afetado.

CEC Metastático: pode ter várias apresentações e ser sinalizado com adenopatia palpável. Também pode se apresentar como grande pápula ceratósica ou nódulos semelhantes a lesão primária.

CEC induzido por Arsênico: lembra clinicamente a variante clássica, tem tendência a ser multifocal e surge em áreas não expostas ao sol.

Papulose Bowenóide: é um termo usado quando as alterações histopatológicas de CEC in situ são encontradas dentro de verrugas genitais, geralmente devido a uma infecção com cepas oncogênicas, como o HPV 16 ou 18. (BELDA et al. 2019; BOLOGNIA et al. 2015; WOLFF et al., 2011)

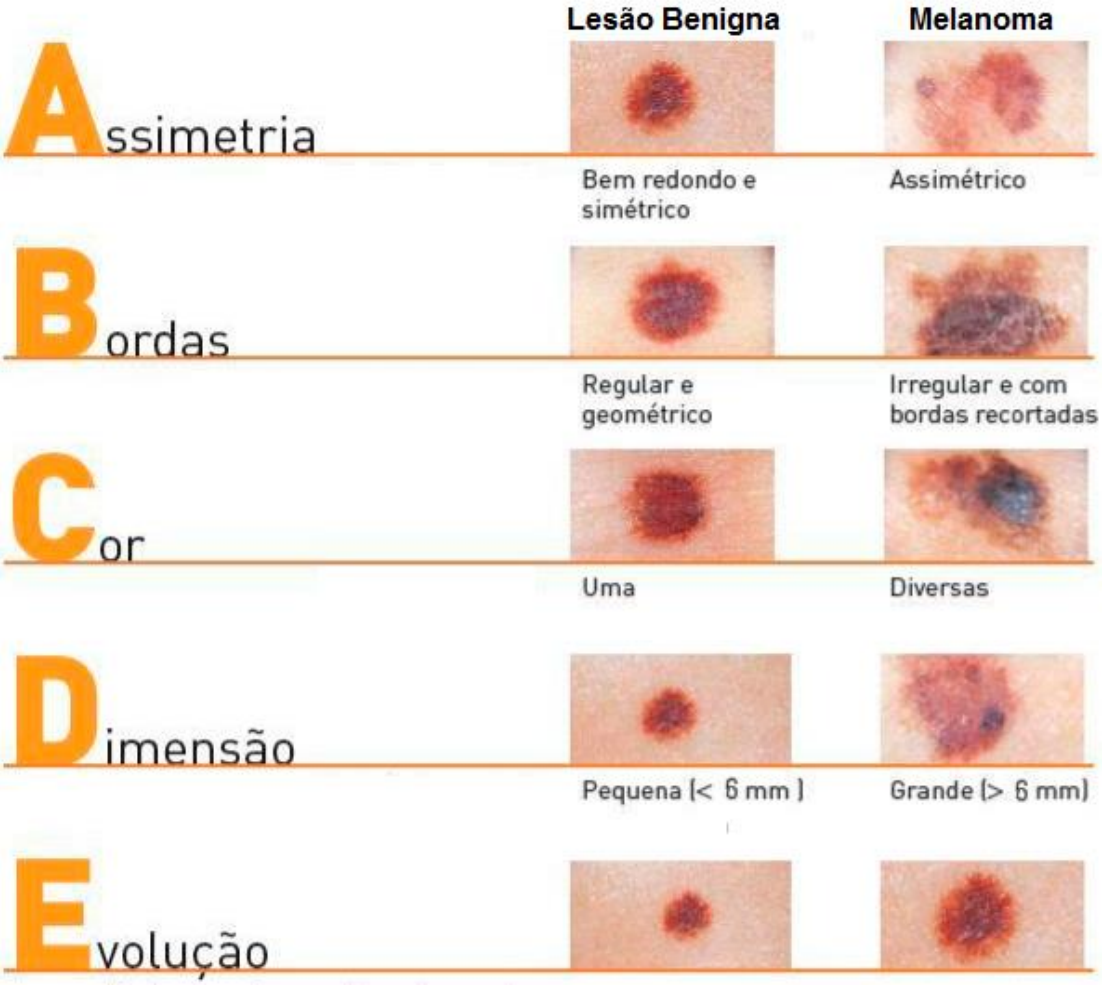
1.2.e) Diagnóstico

MELANOMA

O diagnóstico clínico é baseado em características próprias do tumor e pode ser facilitado com o auxílio da dermatoscopia. A regra do ABCDE é utilizada com frequência em campanhas e serve para facilitar o reconhecimento das lesões suspeitas. Ela consiste em avaliar assimetria, bordas irregulares, cores variadas, diâmetro acima de 6mm e evolução (Figura 4). (SBD, 2019)

O exame padrão ouro para o diagnóstico do melanoma é a biópsia, um método em que se retira um fragmento da lesão suspeita, podendo ser incisional, quando só uma parte da lesão é retirada ou excisional, englobando toda a lesão e posterior análise histopatológica. Nos casos suspeitos, recomenda-se a biópsia excisional. (BELDA et al. 2019) São considerados critérios como: atipia citológica (aumento celular e do núcleo e pleomorfismo nuclear), presença de mitoses na derme profunda e ninhos de melanócitos na derme. (MCKEE et al., 2012)

Figura 4. A regra do ABCDE.



Fonte: Sociedade Brasileira de Dermatologia, Disponível em: <*http://www.sbd.org.br*>

CARCINOMA BASOCELULAR

A suspeição diagnóstica é feita através dos aspectos clínicos e dermatoscópicos. E o diagnóstico definitivo através da biópsia e análise histopatológica. Os tipos histológicos são: superficial ou sólido, micronodular, infiltrativo, esclerodermiforme, metatípico, queratótico, fibroepitelial e com diferenciação anexial. (MCKEE et al., 2012)

CARCINOMA ESPINOCELULAR

O diagnóstico também é feito a partir da biópsia e exame histopatológico. Onde são encontrados ninhos, cordões ou blocos de células epiteliais escamosas que se originam da epiderme, invadindo derme ou estruturas mais profundas. Há queratinização variável central e formação de pérolas córneas dependendo da diferenciação tumoral. Pode haver infiltrado inflamatório ao redor dos blocos tumorais. O grau de anaplasia do tumor vai conferir sua classificação como bem, moderado ou pouco diferenciado. Nos tumores bem diferenciados há tendência de formação de pérolas córneas e pleomorfismo pouco acentuado, já nos pouco diferenciados desaparecem as pérolas córneas e o pleomorfismo é mais intenso. (BELDA et al., 2019; MCKEE et al., 2012)

A Classificação de Broders divide o CEC em grau I a IV conforme a porcentagem de células indiferenciadas:

Grau I: <25% de células indiferenciadas
Grau II: <50% de células indiferenciadas
Grau III: <75% de células indiferenciadas
Grau IV: >75% de células indiferenciadas

O grau de diferenciação se relaciona com a conduta e prognóstico. As variantes histológicas incluem: CEC Acantolítico, adenoescamoso, desmoplásico e fusiforme. (BELDA et al., 2019)

1.2.f) Tratamento

MELANOMA

O tratamento do melanoma primário é a excisão cirúrgica, com posterior ampliação de margens de acordo com a profundidade (Breslow). A terapêutica da doença metastática inclui sete novas drogas aprovadas pelo FDA de 2011 a 2014. São elas: o vemurafenibe, o dabrafenibe e o trametinibe, que são inibidores de quinases, utilizados nos pacientes com mutação BRAFV600E; o ipilimumabe (anti-CTLA4), o pembrolizumabe (anti-PD-1) e o nivolumabe (anti-PD-1), que são anticorpos monoclonais estimulantes do sistema imune; e o Peginterferon alfa-2b, que é uma citocina antiproliferativa utilizada como terapia adjuvante. (GIAVINA-BIANCHI et al. 2017)

CARCINOMA BASOCELULAR

O tratamento do CBC é guiado pela localização anatômica, recorrência e características histológicas do tumor. Podem ser utilizados medicamentos tópicos, como o imiquimode e 5-Fluoracil, terapia fotodinâmica, curetagem e eletrocoagulação, criocirurgia, radioterapia, cirurgia e cirurgia micrográfica de Mohls. Metástases são raras, porém descritas, nesses casos pode ser feita a quimioterapia e cirurgia. (BELDA et al., 2019; BOLOGNIA et al., 2015; MARZUKA & BOOK, 2015) O Vismodegib é uma terapêutica sistêmica utilizada em casos avançados localmente ou metastáticos, ele se liga a uma proteína denominada Smoothened na membrana da célula, bloqueando a transmissão da via Hedgehog, que é importante no controle da multiplicação das células, dessa forma induz a regressão tumoral. (MEISS et al., 2018)

CARCINOMA ESPINOCELULAR

As modalidades de tratamento são avaliadas levando em consideração o risco de metástase e/ou recidiva. Incluem a curetagem e eletrocoagulação, cirurgia, cirurgia micrográfica de Mohs, Criocirurgia, Radioterapia. (BELDA et al., 2019; BOLOGNIA et al., 2015)

1.2.g) Prognóstico

MELANOMA

O principal fator prognóstico do melanoma é o estadiamento, que depende da profundidade de invasão da lesão primária (espessura), da existência de comprometimento linfonodal e de metástases à distância. Outros fatores reconhecidos por exame histopatológico também são importantes fatores prognósticos independentes, como: ulceração, ausência de regressão tumoral e de infiltrados linfocitários, alta taxa mitótica (número de mitoses por mm^2) e invasão vascular. O número de linfonodos acometidos é o fator prognóstico mais importante para pacientes com metástases linfonodais. Para os com doença avançada, as principais variáveis de significado prognóstico são número de metástases locais e sítio de acometimento das metástases. As metástases sistêmicas implicam um prognóstico reservado. (MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL, 2013)

CARCINOMA BASOCELULAR

Com o tratamento apropriado o prognóstico da maioria dos pacientes é excelente e metástases são raras. Pode apresentar destruição local. Esses pacientes devem ser monitorados constantemente devido a maior risco de desenvolvimento de um novo CBC primário ou recidiva local. (BOLOGNIA et al., 2015)

CARCINOMA ESPINOCELULAR

Assim como o CBC pode o ocorrer destruição do tecido local, porém podem ocorrer metástases, que geralmente ocorrem em linfonodos regionais, principalmente em tumores grandes, recorrentes e que envolvem estruturas profundas como nervos. (BELDA et al., 2019)

2) OBJETIVOS

2.1) OBJETIVO GERAL

Avaliar o perfil clínico, epidemiológico e laboratorial dos portadores de cânceres de pele melanoma e CPNM infectados pelo vírus HIV, entre os anos de 2005-2018 no Hospital Universitário Gaffrée e Guinlé.

2.2) OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a associação do HIV com o melanoma e os CPNM entre os indivíduos do HUGG.

3) JUSTIFICATIVA

Pacientes imunossuprimidos apresentam marcadamente um aumento do risco de desenvolver neoplasias cutâneas em comparação com a população geral. Com o advento da TARV ocorre o aumento da sobrevida dos pacientes portadores do vírus HIV e com isso a elevação do risco de cânceres não definidores de AIDS, incluindo os CPNM e o melanoma cutâneo, acredita-se que um estudo do perfil clínico, epidemiológico e laboratorial contribuirá para melhor compreensão da evolução desses tumores nos pacientes soropositivos.

4) METODOLOGIA

4.1) Local do estudo

O estudo foi realizado no Hospital Universitário Gaffrée & Guinle (HUGG), hospital escola da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Neste hospital, em 1983, foram implantadas as bases do atual Programa Nacional de DST, AIDS e HEPATITES VIRAIS (PNDST/AIDS/HV) do MINISTÉRIO DA SAÚDE, considerado pela Organização das Nações Unidas (ONU) e Organização Mundial de Saúde (OMS) um modelo de eficiência Internacional. O credenciamento do HUGG como Centro de referência nacional em AIDS pelos Ministérios da Saúde, Previdência e Assistência Social, da Educação e do Trabalho ocorreu em 13 de outubro de 1987 (Portaria CIPLAN n° 05 DOU), sendo ratificado posteriormente pela portaria n° 350 do Ministério da Saúde, publicada no DOU de 25 de março de 1993.

4.2) Aspectos Éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do HUGG sob o número CAAE 08945019.0.0000.5258 (ANEXO 1) e cumpre as normas éticas de acordo com a resolução 466/2012 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), que trata da pesquisa envolvendo seres humanos. É um estudo retrospectivo, dessa forma não houve interferência no diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes, que foram feitos conforme os procedimentos de rotina do HUGG. Foi solicitada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.3) Desenho do Estudo

O desenho de estudo realizado foi do tipo transversal retrospectivo.

4.4) Amostra

A amostra foi representada por pacientes que foram submetidos ao exame de biópsia, coletadas no do Serviço de Patologia do HUGG, entre os anos de 2005 a 2018, totalizando um n = 38.164.

4.4.a) Coleta de Dados

A coleta dos dados foi feita a partir de dois bancos de dados presentes no HUGG: o primeiro pertencente ao Serviço de Patologia (BANCO DE DADOS 1) que contém informações sobre todos os pacientes que foram submetidos à biópsias no hospital, esses laudos são liberados mediante conferência de um médico patologista após uma pré análise de um médico residente.

Já o segundo banco de dados é coordenado pelo setor da farmácia do HUGG, e inclui informações sobre pacientes HIV positivo cadastrados no serviço de Imunologia com matrícula ativa no hospital (BANCO DE DADOS 2).

O BANCO DE DADOS 1 estava em formato Access® e foi transferido para um arquivo em Excel®, já que o BANCO DE DADOS 2 estava nesse último formato, dessa forma foi possível a unificação da base de dados em um único programa, neste caso o Excel. Para garantir que a migração de dados entre as diversas formas de armazenamento se deu de forma segura e sem perder informações durante a transferência, foram realizadas três tentativas em momentos diferentes e conferência do número de pacientes e/ou registro, em caso de falta de informações no novo arquivo em Excel®, as mesmas eram checadas no banco de dados original, garantindo dessa forma que nenhum dado fosse perdido.

O BANCO DE DADOS 1 apresentava as seguintes variáveis em estudo: data de nascimento, idade, cor, gênero, data da requisição da biópsia, sitio da biópsia, microscopia e macroscopia da lâmina. Já o BANCO DE DADOS 2 incluía as seguintes variáveis: naturalidade, data de nascimento, gênero, última dispensa do medicamento, data de cadastro e da última alteração.

Através da data de requisição da biópsia no BANCO DE DADOS 1, foi possível realizar uma filtragem dos pacientes que fizeram o exame entre os anos de 2005 a 2018, também foi realizado uma filtragem de acordo com o local do tumor, selecionando a palavra “pele” e pacientes com idade abaixo de 18 anos foram excluídos também dessa forma.

A interseção entre os dois bancos foi realizada após transferência do número do registro do BANCO DE DADOS 2 para o BANCO DE DADOS 1 e ordenada de forma crescente, em seguida realizada uma função lógica na coluna “número do registro”: =SE(A1=A2;”igual”;”diferente”), obtendo assim a informação dos pacientes HIV positivo que fizeram biópsia no HUGG. Para garantir a confiabilidade desses dados, foram conferidas todas as linhas manualmente do campo “número do registro” com o

campo “nome do paciente” e descartados quando apresentavam o mesmo número, porém nomes diferentes.

Após seleção desses pacientes, a análise da coluna “microscopia” foi realizada três vezes e os cânceres pertencentes ao estudo foram selecionados. Por fim, foi feita uma nova planilha no Excel® com os pacientes portadores do HIV que tinham algum CPNM ou melanoma.

Para identificação dos pacientes não portadores do HIV que possuíam câncer de pele, após exclusão dos pacientes HIV positivo do BANCO DE DADOS 1, foi feito uma filtragem na variável “microscopia” e todos os pacientes que continham algum CPNM ou melanoma foram identificados.

As palavras-chaves utilizadas para identificação dos cânceres foram as listadas a seguir, todas em português, uma vez que o banco de dados foi desenvolvido no próprio HUGGUNIRIO para uso interno: carcinoma basocelular; cbc; carcinoma baso-celular; carcinoma baso celular; carcinoma de celulas basais; carcinoma de células basais; carcinoma tricobástico; carcinoma tricoblastico; epitelioma basocelular; epitelioma baso celular; epitlioma baso-celular; epitelioma de células basais; epitelioma de celulas basais; carcinoma basocelular metatipico; carcinoma basocelular metatípico; carcinoma metatípico; basocelular com diferenciação escamosa; carcinoma espinocelular; cec; carcinoma de células escamosas; carcinoma de células escamosas; carcinoma epidermóide; carcinoma epidermoide; carcinoma escamoso; doença de bowen; papulose bowenoide; eritroplasia de queyrat; carcinoma de células planas; carcinoma planocelular; carcinoma plano celular; carcinoma escamocelular; carcinoma escamo celular; melanoma; lentigo maligno; lentigo maligno melanoma; lmm; mm.

Os campos não-preenchidos das planilhas foram completados com informações dos outros bancos de dados. E caso esses dados não fossem encontrados, era feita a sua procura manual nos prontuários de papel presentes no Serviço de Arquivo Médico Estatístico (SAME) ou no serviço da Imunologia do HUGG.

Nos casos de repetições na planilha, o paciente era contabilizado apenas uma vez, porém a informação de ter tido outro câncer de pele ou recidivas eram levadas em consideração. Não foi identificado nenhum caso de melanoma em pacientes portadores do HIV após a interseção dos bancos de dados, por conta disso todos esses prontuários de papel foram revisados, confirmando esse achado. Para obtenção das informações sobre carga viral e contagem de células T CD4 dos pacientes

soropositivos, foi solicitada a impressão desses dados no laboratório da Imunologia do HUGG. As análises estatísticas foram feitas no programa Stata®.

4.4.b) Critérios de Inclusão

Pacientes matriculados no HUGG entre os anos de 2005-2018, com idade maior ou igual a 18 anos e diagnóstico histopatológico de câncer de pele que inclui melanoma, carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular cutâneo, tanto em portadores do vírus HIV como não portadores.

4.4.c) Critérios de Exclusão

Pacientes matriculados no HUGG entre os anos de 2005-2018, com idade menor a 18 anos, diagnóstico histopatológico diferente de melanoma ou carcinoma basocelular e carcinoma espinocelular cutâneos ou portadores de melanoma, carcinoma basocelular ou carcinoma espinocelular exclusivamente extra cutâneos.

4.4.d) Variáveis utilizadas

As variáveis foram tratadas da seguinte maneira: sorologia para o HIV (positivo ou negativo), câncer (sim ou não), carcinoma basocelular (sim ou não), carcinoma espinocelular (sim ou não), genero (masculino ou feminino), idade (contínua e categorizada: 18-49 anos, 50-64 anos ou >64 anos), raça/cor (branca ou preta/parda), localização do câncer (cabeça e pescoço, tronco, genital, membros superiores ou membros inferiores).

4.4.e) Análise estatística

A exposição considerada foi a presença do HIV e o desfecho o câncer de pele. Para tal, foi realizada a distribuição das frequências absoluta e relativa das variáveis categóricas, em relação ao câncer. Também foi aplicado o teste qui-quadrado, com nível de significância de 5%.

A medida de associação estimada para a exposição (HIV) e o desfecho (câncer de pele) foram as razões de prevalência (RP) bruta e ajustada, com os respectivos intervalos de confiança a 95%. Empregou-se para esse cálculo regressão logística, posteriormente realizou-se a conversão de ODDS RATIO em razão de prevalência por meio da técnica de ZHANG (ZHANG,1998) e pelo comando *odds risk* no Stata® na versão 15.1 (SERIAL: 301506206729). Ainda, foi realizado o teste Hosmer-Lemeshow

(HOSMER-LEMESHOW, 2013), para avaliar a qualidade do modelo ajustado, sendo considerado adequado quando o valor de p foi maior que 0,10.

5) RESULTADOS

A amostra desse estudo foi constituída por 38.164 pessoas, das quais 1,6% eram portadores de HIV e 4,1% possuía câncer de pele. A média de idade geral foi 53,6 anos (DP ±16,4) e no grupo de pessoas que tiveram câncer foi 66,9 anos (DP ±13,7), nos que não tiveram câncer de pele foi 52,9 anos (DP ±16,2).

Na Tabela 1 foram sumarizadas as características gerais da amostra. Quanto ao gênero dos participantes com CPNM, a prevalência no sexo masculino foi 5,7% e no feminino 3,2% em relação ao grupo que não apresentava CPNM, com 94,3% do sexo masculino e 96,8% feminino. Em relação a raça/cor, o número de casos foi predominante em pessoas brancas, com 7,9%.

Dentre as pessoas que apresentaram câncer de pele, 81% foram acometidas por carcinoma basocelular, sendo que 74% na cabeça e pescoço. Nos indivíduos com carcinoma espinocelular (18,9%), a região da cabeça e pescoço também foi a porção de maior comprometimento, com 53,7% dos casos, seguido da região genital com 19%. Tratando-se de HIV positivo, 1,7% tinha carcinoma basocelular e 7,5% carcinoma espinocelular.

Os indivíduos HIV positivo apresentaram probabilidade, estatisticamente significante, de 80% de associação com câncer de pele quando comparados com àqueles que não possuíam HIV (IC95%: 1,3 a 2,4; valor de p: <0,001). Quando ajustada para idade, a associação apresentou-se mais forte, tornando-se 4,5 vezes maior no grupo positivo em relação ao grupo de comparação (IC95%: 3,3 a 5,9; valor de p: <0,001). O modelo ajustado para idade, sexo e raça/cor obteve associação com o desfecho, sendo que o grupo exposto demostrou 6,4 vezes maior probabilidade de estar com câncer em relação aos demais indivíduos (IC95%: 4,9 a 8,4; valor de p: <0,001), como pode ser visualizado na Tabela 2.

O câncer que apresentou associação mais forte, com significância estatística, foi o carcinoma espinocelular, com razão de prevalência de 5,1 para as pessoas com HIV positivo quando comparado aos indivíduos com HIV negativo (IC95%: 3,3 a 7,8; valor de p: <0,001). Quando ajustado para idade, sexo e raça/cor, a medida de

associação passa a ser 22,6 entre expostos e doentes (IC95%: 14,5 a 35,4; valor de p: <0,001).

Tabela 1. Características da amostra. (n=38164)

CARACTERÍSTICAS	CA DE PELE (%)	NÃO CA DE PELE (%)
Número de casos	1558 (4,1)	36606 (95,9)
Genero*[3686]		
Masculino	697 (5,7)	11560 (94,3)
Feminino	716 (3,2)	21505 (96,8)
Idade categorizada (anos)*[13425]		
18-49	129 (1,3)	9567 (98,7)
50-64	331 (4,0)	7836 (96,0)
>64	675 (9,8)	6201 (90,2)
Raça/cor*[25518]		
Branco	646 (7,9)	7494 (92,1)
Preto/Pardo	94 (2,1)	4412 (97,9)
HIV		
HIV+	43 (7,2)	551 (92,8)
HIV-	1515 (4,0)	36055 (96,0)

CA: Câncer; ***Número de informações perdidas para cada variável.

Tabela 2. Associação entre HIV positivo e câncer de pele. (n=38164)

CÂNCER	RP	IC 95%	VALOR DE P	RPa*	IC 95%	VALOR DE P	RPa**	IC 95%	VALOR DE P
Basocelular	1,1	0,7 a 1,7	0,651	2,8	1,9 a 4,2	<0,001	4,4	2,9 a 6,3	<0,001
Espinocelular	5,1	3,3 a 7,8	<0,001	12,3	7,9 a 18,7	<0,001	22,7	14,2 a 34,6	<0,001
B&E#	1,8	1,3 a 2,4	<0,001	4,4	3,3 a 5,7	<0,001	6,4	4,9 a 8,1	<0,001

RP: Razão de prevalência; **IC**: Intervalo de confiança; **RPa***: Razão de prevalência ajustado para idade; **RPa****: Razão de prevalência ajustado para idade, sexo e raça/cor. #Carcinoma basocelular e espinocelular.
Qualidade do modelo (2): Basocelular (*0,22; **0,12); Espinocelular (*0,19; **0,21); B&E (*0,19; **0,21)

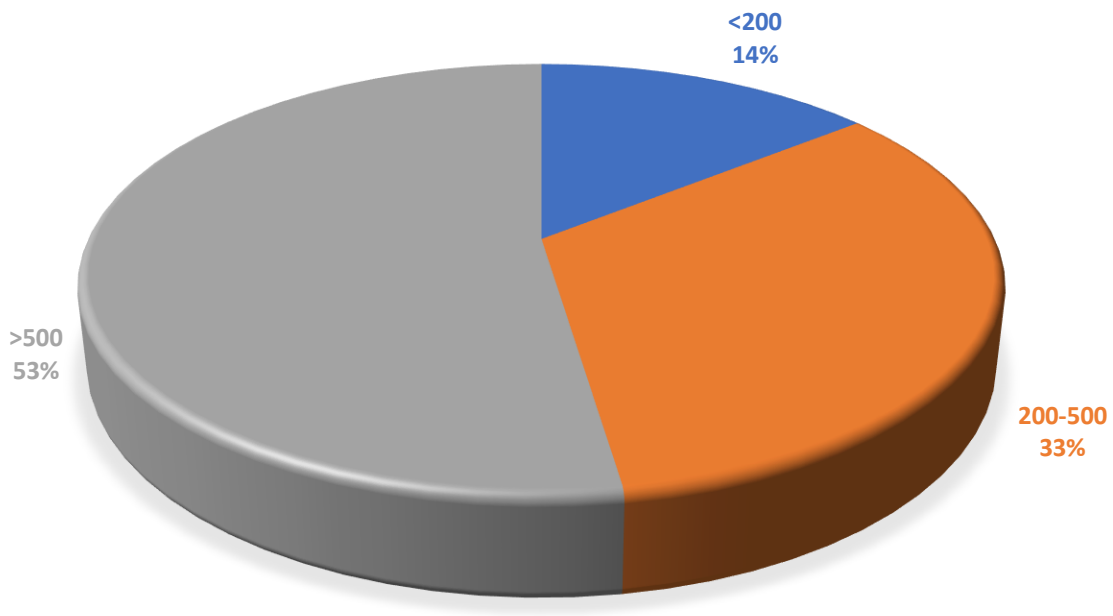
A contagem dos linfócitos T CD4 de PVHA e CPNM foi organizada em três categorias: <200 células/mm3; entre 200 e 500 células/mm3; >500 células/mm3 (Tabela 3):

Tabela 3. Contagem de Linfócitos T CD4 de PVHA e com CPNM

Dosagem de Linfócito T CD4	CBC	CEC
<200 células/mm3	3	6
Entre 200 e 500 células/mm3	7	6
>500 células/mm3	11	10
TOTAL	21	22

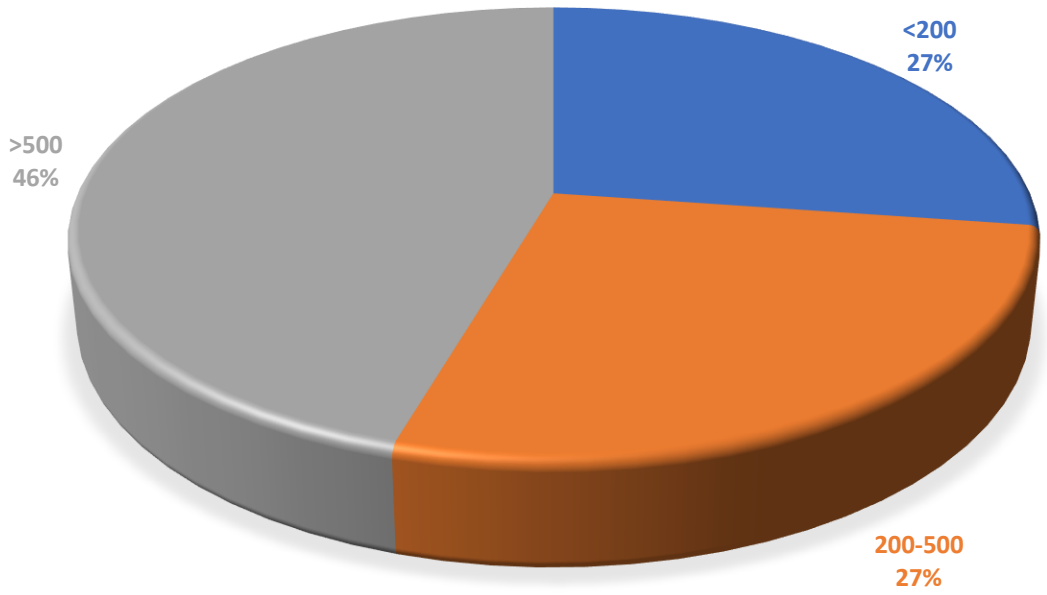
No grupo de PVHA e CBC, 3 indivíduos apresentaram contagem celular de Linfócitos T CD4 <200 células/mm^3 (14%), 7 apresentaram contagem celular entre 200 e 500 células/mm^3 (33%) e 11 apresentaram contagem celular >500 células/mm^3 (53%) (Gráfico 1).

Gráfico 1. Contagem de Linfócitos T CD4 em PVHA e CBC.



Já no grupo de PVHA e CEC, 6 indivíduos apresentaram contagem de Linfócitos T CD4 <200 células/mm^3 (27%), 6 apresentaram contagem celular entre 200 e 500 células/mm^3 (27%) e 10 apresentaram contagem celular >500 células/mm^3 (46%) (Grafico 2).

Gráfico 2. Contagem de linfócitos T CD4 em PVHA e CEC.

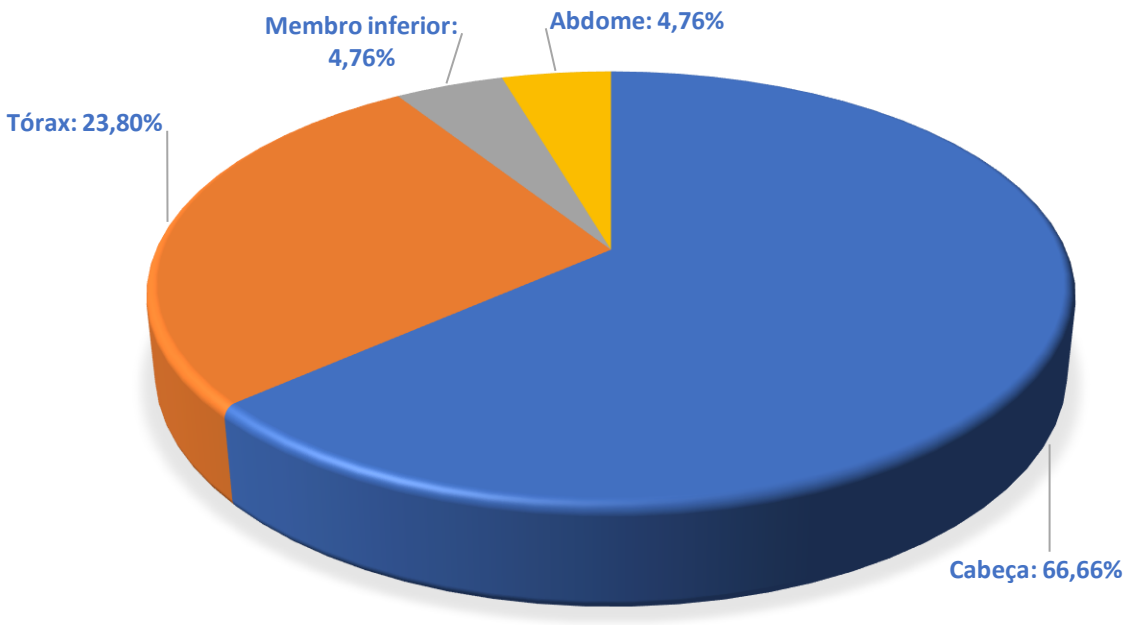


Em relação a localização do CBC nos PVHA, a cabeça foi a topografia mais encontrada, com 14 casos (66,66%), seguida por tórax, 5 casos (23,80%), 1 caso em membro superior (4,76%) e 1 caso em abdome (4,76%). (Tabela 4 e Gráfico 3)

Tabela 4. Localização do CEC em PVHA.

Localização do CBC	Número de pacientes
Cabeça	14
Tórax	5
Membro superior	1
Abdome	1
Total	21

Gráfico 3. Porcentagem dos locais do CBC em PVHA.

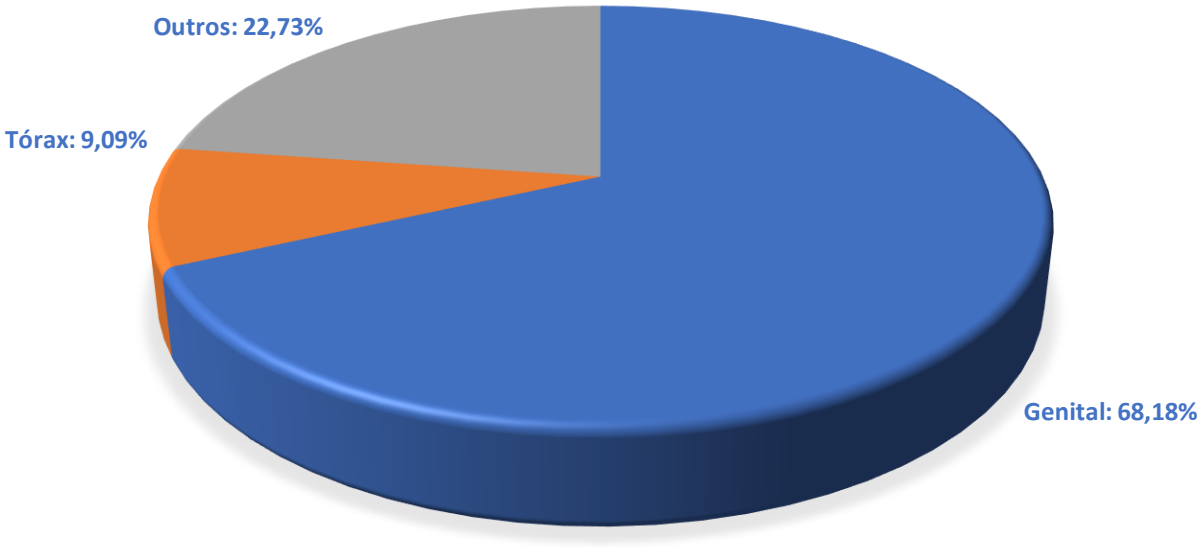


A localização do CEC mais encontrada foi em região anogenital, totalizando 15 casos (68,18%), seguido por tórax com 2 casos (9,09%) e outros cinco locais diferentes, com um caso de cada, somando total de 5 casos (22,73%) (Tabela 5 e Gráfico 4).

Tabela 5. Localização do CEC em PVHA

Localização do CEC	Número de pacientes
Região Anal e Perianal	7
Pênis	4
Vulva	4
Tórax	2
Borda de escara sacral	1
Face	1
Língua	1
Membro inferior	1
Pele (sem especificação do local)	1
TOTAL	22

Gráfico 4. Porcentagem dos locais do CEC em PVHA.



Em uma análise mais detalhada do campo “macroscopia” presente no banco de dados do Serviço de Patologia, as peças eram sempre descritas em 3 dimensões: comprimento, largura e profundidade, dessa maneira foi feita uma avaliação tridimensional desses tumores e o volume foi calculado em centímetros cúbicos. O quadro 2, compara o volume do CBC com os valores de carga viral e grau de imunossupressão, através da quantidade de linfócitos T CD4 e T CD8 de cada indivíduo. O mesmo foi feito no Quadro 3 para o CEC.

Quadro 2: Comparação da localização do CBC com o grau de imunossupressão (a partir dos Linfócitos T CD4, T CD8 e carga viral) e o volume tumoral em PVHA.

Local do Tumor	Linf T CD4	Linf T CD8	Carga Viral	Volume em cm^3
Nariz	126	76	Indetectável	0,05652
Colo	184	817	818	0,9106
Face (temporal D)	191	1705	Indetectável	0,397995
Orelha D	230	921	Indetectável	1,000875
supralabial E	259	470	Indetectável	0,02826
Abdome	329	1062	Indetectável	0,52512
Face	362	1235	270	0,1413
MSE	380	666	81147	0,42704
Nariz (dorso)	383	1314	51	0,00314
Dorso	419	1284	Indetectável	2,3079
Dorso E	502	601	Indetectável	4,3175
Nariz	520	902	Indetectável	0,01413
Face (temporal E)	554	619	Indetectável	0,02826
Malar D	563	1336	Indetectável	0,3297
Fronte	869	656	Indetectável	1,05975
Dorso superior	870	1396	Indetectável	11,4296
Face	872	635	Indetectável	2,545755
Orelha E	984	808	Indetectável	0,561275
Nariz	1100	2436	Indetectável	0,11775
Supra clavicular D	1226	1104	Indetectável	0,02826
Face (mento)	1319	499	Indetectável	0,58875

Entre os indivíduos com CEC, 12 apresentavam na microscopia alguma alteração histológica compatível com infecção viral pelo HPV, era descrito na histopatologia como: “atipias coilocitóticas sugestivas de infecção pelo HPV” ou “alterações citopáticas de provável lesão viral tipo HPV” ou “papulose Bowenóide”.

Quadro 3. Comparação da localização do CEC com o grau de imunossupressão (a partir dos Linfócitos T CD4, T CD8 e carga viral), presença de metástases, alterações histopatológicas sugestivas de infecção pelo HPV e o volume tumoral em PVHA.

Local do CEC	Linf T CD4	Linf T CD8	Carga Viral	Metástases	HPV	Volume em cm^3
Região perianal	29	115	Indetectável	Não	Sim	2,789105
Pele	39	169	3497	Não	Sim	1,14296
Pênis	51	1516	4200	Não	Sim	11,65725
Tórax (lesão nodular)	75	1571	2958	Não	Não	2,8574
Pênis	124	1032	753	Sim	Não	0,0628
Ânus	169	645	441	Não	Sim	1,1775
Perianal	227	410	Indetectável	Não	Não	0,2826
MIE	263	1220	6359	Não	Não	110,09
Borda de escara sacral	291	317	Indetectável	Sim	Não	4,45095
Vulva	352	968	Indetectável	Não	Sim	0,082425
Perianal	366	1273	Indetectável	Não	Sim	2,355
Vulva	435	356	Indetectável	Não	Sim	0,05495
Perianal	523	1121	Indetectável	Não	Não	15,7
Face (zigoma E)	573	1440	Indetectável	Não	Não	0,05652
Ânus	593	1330	42	Não	Sim	5,4165
Pênis	604	671	Indetectável	Sim	Sim	3,297
Períneo	639	3624	35204	Sim	Sim	21,5875
Pré-esternal	668	1596	12000	Não	Não	1,86516
Vulva	742	1098	Indetectável	Não	Não	1,57
Pênis	833	2000	Indetectável	Não	Sim	0,1413
Vulva	1334	1019	indetectável	Não	Sim	0,00942
Língua	1339	954	Indetectável	Não	Não	0,058875

Ocorreram 4 casos de metástase para outros órgãos, sendo que 2 casos foram a óbito por conta do tumor (Quadro 4).

Quadro 4. Localização do tumor, contagem de linfócitos T CD4, metástase e óbito.

Localização do tumor (CEC)	Linf. T CD4	Metástases	Óbito
Pênis	604	Ossos; Linfonodo;	Sim
Pênis	124	Linfonodo	Não
Biópsia de borda de escara sacral	291	Fígado; Peritônio;	Sim
Perianal	639	Linfonodo	Não

Em relação ao melanoma, foram encontrados 119 casos, sendo 107 cutâneos (Tabela 6). Nenhum desses indivíduos possuía o vírus HIV, por isso não foi possível fazer um estudo com suas características.

Tabela 6. Número de casos de melanoma cutâneo no HUGG em relação ao ano (n=107)

Nº de casos de melanoma cutâneo	**Ano**
8	2005
2	2006
3	2007
8	2008
8	2009
3	2010
4	2011
9	2012
8	2013
12	2014
16	2015
6	2016
9	2017
11	2018
TOTAL: 107	

6) DISCUSSÃO

Estima-se que atualmente 37.9 milhões de pessoas estejam vivendo com a AIDS em todo o mundo. (WHO, 2019). Segundo os estudos mundiais a população infectada pelo HIV tem um risco 2 vezes maior de desenvolver CBC ou melanoma cutâneo e um risco até 5 vezes maior de desenvolver o CEC quando comparada a população geral. Por esse motivo achamos de extrema importância a avaliação do perfil clínico, epidemiológico e laboratorial dos portadores de CPNM e melanoma infectados pelo vírus HIV.

A amostra dos pacientes do HUGG que realizaram biópsia entre os anos de 2005 a 2018 foi composta por um n= 38.164, deste total 1558 (4,1%) apresentavam como diagnóstico o CPNM e 107 (0,28%) casos de melanoma cutâneo. Os indivíduos HIV positivo que possuíam algum tipo de CPNM totalizaram 43, sendo 21 CBC e 22 CEC. Nenhum indivíduo com melanoma cutâneo era portador do vírus HIV. Acreditamos que isso ocorreu devido a raridade deste tumor, e na amostra de 594 indivíduos HIV positivo que realizaram biópsia no HUGG neste mesmo período, não foi possível encontrar nenhum caso. Se consideramos o número de novos casos de melanoma descritos no ano de 2018 no território brasileiro, que totalizou 6260 (0,003% da população nacional) casos em todo o Brasil, podemos entender a raridade deste tumor na nossa amostra (INCA, 2018)

Os achados do nosso estudo se assemelham aos dados presentes na literatura e assim como a maioria dos estudos mundiais notamos que os indivíduos portadores do HIV e com CPNM apresentaram um risco maior de desenvolvimento em comparação com indivíduos não infectados pelo HIV no mesmo hospital. O CPNM que apresentou associação mais forte, com significância estatística, foi o CEC, com razão de prevalência de 5,1 para as pessoas com HIV positivo quando comparado aos indivíduos com HIV negativo (IC95%: 3,3 a 7,8; valor de p: <0,001). Já o CBC apresentou uma razão de prevalência de 1.1 nas pessoas portadoras de HIV, quando comparados aos não portadores (IC95%: 0,7 a 1,7; valor de p: 0,651).

Em relação ao gênero, a maioria dos indivíduos com CPNM eram mulheres, porém quando selecionamos PVHA com CPNM, temos 29 homens (67,44%) e 14 mulheres (32,55%). Isso ocorre devido ao maior número de casos de infecção pelo HIV ser em homens.

Os indivíduos não portadores de HIV com mais de 64 anos de idade eram os que apresentavam maior número de casos de CPNM. Já no grupo dos pacientes com HIV o intervalo de idade com maior número de casos de CPNM foi menor, com 19 casos entre 50-64 anos; 18 casos entre 18-49 anos e apenas 6 casos com >64 anos. Tal achado sugere que o vírus pode influenciar no desenvolvimento do CPNM e diferentemente do que se esperava, como na maioria da população, uma idade mais avançada para o desenvolvimento de câncer e pele, nos pacientes portadores do vírus o maior número de casos tinha menos de 64 anos.

A cor branca foi encontrada como a mais frequente tanto nos pacientes com CPNM portadores do HIV como em não portadores. No caso do CBC como a maioria das lesões era em áreas fotoexpostas (95,22%), esse dado já era esperado, tendo em vista que a radiação ultravioleta tem papel fundamental no desenvolvimento do CPNM, e os fototipos mais afetados são o 1 e 2. (BELDA et al. 2019) Destacam-se 2 casos de CBC metatípico, forma mais agressiva do tumor, um localizado na face e outro em abdome. A contagem de Linfócitos T CD4 de ambos foi abaixo de 500 cél /mm^3, respectivamente 362 e 329 cél /mm^3.

Ao analisarmos o CEC, apesar da cor branca também ser a mais prevalente entre os PVHA, apenas 4 dos 22 casos (18%) eram em áreas exposta a radiação, observamos também 1 caso em uma borda de escara na região sacra, 1 caso na língua, 1 caso descrito como “pele” sem especificar a topografia e a maioria dos outros tumores, 15 casos (68,18%) na região anogenital. Esse último achado é o oposto do que encontramos na literatura, que descreve as áreas fotoexpostas, como as mais acometidas, principalmente: rosto, dorso das mãos e membros superiores. (BELDA et al., 2019)

Existem outros fatores que podem contribuir com o desenvolvimento do CEC, são eles: úlceras crônicas, exposição ao arsênico e infecção pelo HPV. (EHTERAM et al., 2019) A população portadora do vírus HIV possui maior chance de contrair o HPV, inclusive cepas oncogênicas, devido ao comportamento de risco e ao estado de imunossupressão. (DONOSO-HOFER & AMPUAMPUERO-LLANOS, 2019)

Um fato observado, foi que na simples microscopia com coloração H&E foram detectados 12 casos (54,5%) com alguma alteração histopatológica sugestiva de infecção viral pelo HPV, tais como: “atipias coilocitóticas sugestivas de infecção pelo

HPV” ou “alterações citopáticas de provável lesão viral tipo HPV” ou diagnóstico de papulose Bowenóide. Considerando que esse é um dado que muitos patologistas não tem como prioritário na avaliação de um tumor, visto que outros dados como o controle de margem e diferenciação das células são mais importantes, acreditamos que se o estudo imunohistoquímico fosse realizado, provavelmente o HPV estaria presente na grande maioria dos casos, conforme é descrito na literatura. (REUSCHENBACH et al., 2014)

A maior parte dos pacientes com CBC e HIV apresentava contagem de linfócitos T CD4>500 células/mm^3 (53%). Já os pacientes com CEC, 54% tinham contagem de linfócitos T CD4 <500 células/mm^3. A maioria dos pacientes do HUGG realiza o tratamento regular com a TARV, disponível de graça pelo Ministério da Saúde, provavelmente por isso a contagem de células T CD4 esses indivíduos se mantem em níveis mais altos. Quando comparamos com os estudos mundiais o CEC é o tipo de CPNM que possui maior relação com os estados de imunossupressão, no nosso estudo 27% apresentava T CD4 <200 e 27% entre 200-500 células/mm3.

Não observamos que pacientes com contagem de linfócitos T CD4 baixa apresentavam maior volume do tumor, devemos considerar que o tamanho não tem uma relação direta com a gravidade clínica, visto que no caso do CEC, a doença de Bowen por exemplo pode ser extensa porém sem penetração vertical e o CEC verrucoso é uma lesão maior, porém bem diferenciada. O CBC superficial também pode ser extenso sem aprofundamento da lesão, sendo assim é questionável se esses dados podem ser aplicados para uma avaliação mais ampla. É importante ressaltar que nos quadros apresentadas optamos por apresentar dados relativos ao volume das peças cirúrgicas excisadas ao invés de simplesmente apresentar a área ressecada dos tumores. Acreditamos que desta maneira podemos ter um índice mais fidedigno da avaliação do tumor por considerá-lo de forma mais próxima ao observado no mundo real.

O fato de não encontrarmos nenhum paciente portador de HIV com melanoma em nosso estudo, além da raridade desse tumor, pode ser reflexo de que o HUGG apesar de ser um hospital referência para tratamento do HIV, não é referência em oncologia, é possível que esses pacientes estejam sendo encaminhados para outros hospitais de referência em nossa cidade como o INCA ou Hospital Mário Kroeff, a partir do posto de saúde. Também pode não representar uma amostra significativa da

população brasileira, pois o hospital se situa na área programática (AP) 2.2, que abrange 7 bairros de classe média carioca, incluindo: Praça da Bandeira, Tijuca, Alto da Boa Vista, Maracanã, Vila Isabel, Andaraí e Grajaú e é circundada por várias comunidades carentes, sendo elas: Turano, Mangueira, Salgueiro, Borel, Formiga, Complexo do Andaraí e Morro dos Macacos. Precisamos considerar que a maioria das pessoas que utilizam largamente os serviços do HUGG talvez apresentem fototipos mais altos, já que podem pertencer a essas comunidades e até mesmo outras regiões de baixa renda do estado do Rio de Janeiro. Por esse motivo, é possível que ocorra impacto nos resultados finais de incidência do melanoma e até mesmo dos CPNM.

Esses indivíduos em controle constante da infecção pelo HIV, são consultados no hospital com uma frequência maior do que a média da população geral, tal fato pode contribuir com um maior cuidado e acesso à informação. Considerando que o HUGG é um hospital quaternário e que várias campanhas de prevenção são realizadas, inclusive a Campanha Nacional de Prevenção ao Câncer de Pele (CNPCP) promovida pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) anualmente, esses pacientes podem estar se prevenindo, acreditamos que isso possa ter alguma influência nos resultados.

7) CONCLUSÃO

Apesar da redução acentuada da morbimortalidade em PVHS após a introdução da TARV, pacientes portadores do vírus HIV apresentam elevação do risco de cânceres não definidores da AIDS, como os CPNM e melanoma cutâneo.

É importante que o câncer de pele seja sempre considerado na avaliação desses indivíduos, devido a evolução potencialmente ruim do melanoma e CEC na população imunossuprimida.

Recomendamos aconselhar as PVHA a não se expor ao sol e tomar medidas preventivas de proteção, como o uso regular de fotoprotetor, roupas com proteção UV e a realização anual do exame dermatológico para uma verificação completa da pele.

Acreditamos que futuros trabalhos envolvendo o estudo da gravidade do CPNM e melanoma deverão avaliar os tumores não só baseados na área, mas sim de acordo com o volume.

Será importante a realização de estudos similares em diferentes áreas geográficas da cidade do Rio de Janeiro e do território brasileiro para que esses dados possam ser comparados. É necessário também que outros trabalhos deem prosseguimento a essa avaliação.

Limitações do Estudo

As principais dificuldades encontradas durante a construção desse estudo incluíram: a busca manual dos prontuários do HUGG que não é digitalizado, a falta das informações que desejávamos nos prontuários, a não padronização na descrição do diagnóstico e o não preenchimento de todos os campos nos bancos de dados.

REFERÊNCIAS

Asgari MM, Ray GT, Quesenberry CP Jr, Katz KA, Silverberg MJ. Association of Multiple Primary Skin Cancers With Human Immunodeficiency Virus Infection, CD4 Count, and Viral Load. JAMA Dermatol. 2017; 153(9):892-896.

Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science. 1983; 220(4599): 868-71.

Belda Junior WB, Di Chiacchio N, Criado PR. Tratado de Dermatologia; 2019. 3ª edição. Editora Atheneu. RJ.

Berretta M, Martellotta F, Di Francia R, et al. Clinical presentation and outcome of non-AIDS defining cancers, in HIV-infected patients in the ART-era: the Italian Cooperative Group on AIDS and tumors activity. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015; 19:3619-34.

Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer, et al. 2015.Tratado de Dermatologia; 2015 3ª edição. Editora Elsevier. RJ.

Case K. Nomenclature: Human Immunodeficiency Virus. Annals of Internal Medicine. 1986; 105(1):133.

Castilho EA, Bastos FI, Scwarcwald CL, Fonseca MG. AIDS in Brazil: a changing epidemic. Cad Saúde Publica. 2000; 16:4-5.

CDC. Provisional Public Health Service Inter-Agency Recommendations for Screening Donated Blood and Plasma for Antibody to the Virus Causing Acquired Immunodeficiency Syndrome. Morbidity & Mortality Weekly Report. 1985; 34(1):1–5.

Chang AY, Doiron P, Maurer T. Cutaneous malignancies in HIV. Curr Opin HIV AIDS. 2017; 12(1):57-62.

Clavel F, Guyader M, Guétard D, Sallé M, Montagnier L, Alizon M. Molecular cloning and polymorphism of the human immune deficiency virus type 2. Nature. 1986; 324(6098):691-5.

Craig BW, John CT, Robert WD. HIV: Cell Binding and Entry. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012; 2(8): a006866.

Coates SJ, Leslie KS. What's new in HIV dermatology? F1000Res. 2019; eCollection 2019.

Coghill, A. E., Shiels, M. S., Suneja, G., & Engels, E. A. Elevated cancer-specific mortality among HIV-infected patients in the United States. Journal of Clinical Oncology. 2015; 33(21):2376-2383.

Collins L 1, Quinn A, Stasko T. Skin Cancer and Immunosuppression. Dermatol Clin. 2019; 37(1):83-94.

Coghill AE, Han X, Suneja G, et al. Advanced stage at diagnosis and elevated mortality among US patients with cancer infected with HIV in the National Cancer Data Base. Cancer. 2019; 285:1736

Donoso-Hofer F, Ampuero-Llanos S. HPV genotypes in oral papilloma in Hospital San Juan de Dios HIV (+) patients. Rev Chilena Infectol. 2019; 36(4):469-474.

Ehteram H, Mousavian MS, Mazoochi T, Khamehchian T, Karimian M. Iran J Pathol. 2019; 14(4): 313–316.

Facciolà A, Venanzi Rullo E, Ceccarelli M, et al. Malignant melanoma in HIV: Epidemiology, pathogenesis, and management. Dermatol Ther. 2019 Nov 26:e13180.

Friedman-Kien A, Laubenstein L, Marmor M, Hymes K, Green J, Ragaz A, et al. Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis Pneumonia among Homosexual Men- New York City and California. Morbidity and Mortality Weekly Report. 198; 30(25): 305-8.

Gallo RC. Kaplan memorial lecture. The family of human lymphotropic retroviruses called HTLV: HTLV-I in adult T-cell leukemia (ATL), HTLV-II in hairy cell leukemias, and HTLV-III in AIDS. Princess Takamatsu Symp. 1984;15:13-38.

Gallo R, Montagnier L. HIV's leading men. IAVI Rep. 2011; 15(3):13-4.

Giavina-Bianchi MH, Giavina-Bianchi Junior PF, Festa Neto C. Melanoma: microambiente tumoral e novos tratamentos. An Bras Dermatol. 2017; 92:156-66.

Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. Applied Logistic Regression. New York: Wiley, 2013.

Instituto Nacional de Câncer (INCA). Tipos de câncer. 2019. Disponível em: *https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer*

Lobo DV, Chu P, Grekin RC, et al. Nonmelanoma skin cancers and infection with the human immunodeficiency virus. Arch Dermatol. 1992;128(5):623–7.

Marra, A., Scognamiglio, G., Peluso, I., Botti, G., Fusciello, C., Filippelli, A., et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Melanoma and HIV Infection. The Open AIDS Journal, 2017; 11(1), 91– 100.

Marx JL. Strong new candidate for AIDS agent. Science. 1984; 224(4648):475-7.

Marzuka AG, Book SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. Yale J Biol Med. 2015; 1;88(2):167-79.

Mckee PH, Brinster NK, Liu V, Diwan AH. Dermatopatologia. 2012; 1ª edição. Editora Elsevier. RJ.

Meiss F, Andrlová H, Zeiser R. Vismodegib. Recent Results Cancer Res. 2018; 211:125-139.

Ministério da Saúde. Aids: etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento. Disponível em: *http://bvsms.saude.gov.br.*

Ministério da Saúde do Brasil. HIV Aids Bol Epidemiológico. 2018; 49(53):5.

Olsen CM, Knight LL , Green AC . Risk of Melanoma in People with HIV/AIDS in the Pre-and Post-HAART Eras: A Systematic Review and MetaAnalysis of Cohort Studies. Plos One. 2014; 9(4):e95096.

Omland SH, Ahlstrom MG, Gerstoft J, et al. Risk of skin cancer in HIV-infected patients: a Danish Skin Cancer and Immunosuppression 91 nationwide cohort study. J Am Acad Dermatol. 2018; 79:689-695.

Reuschenbach M, Wentzensen N, Dijkstra MG, von Knebel Doeberitz M, Arbyn M. p16INK4a immunohistochemistry in cervical biopsy specimens:A systematic review a nd meta-analysis of the interobserver agreement. Am J Clin Pathol. 2014; 142(6):767-72.

Ryška A, O Horký, J Berkovcová, et al. Malignant Melanoma - From Classical Histology Towards Molecular Genetic Testing. Klin Onkol. 2017; 30(3):182-189.

Sarngadharan MG, DeVico AL, Bruch L, Schüpbach J, Gallo RC. HTLV-III: the etiologic agent of AIDS. Princess Takamatsu Symp. 1984; 15:301-8.

Sociedade Brasileira de Dermatologia. Sinais do Câncer de Pele. 2019. Disponível em: *http://www.sbd.org.br/dezembroLaranja/noticias/fique-atento-aos-possiveis-sinais-do-cancer-de-pele/*

Silverberg MJ, Leyden W, Warton EM, et al. HIV infection status, immunodeficiency, and the incidence of non-melanoma skin cancer. J Natl Cancer Inst. 2013; 105:350–60.

Song SS, Goldenberg A, Ortiz A, Eimpunth S, Oganesyan G, Jiang SI. Nonmelanoma Skin Cancer With Aggressive Subclinical Extension in Immunosuppressed Patients. JAMA Dermatol. 2016; 152(6):683-90.

Wang J, Aldabagh B, Yu J, et al. Role of human papillomavirus in cutaneous squamous cell carcinoma: a meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2014; 70(4):621–9.

Waymack JR, Sundareshan V. Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). StatPearls, Publishing; 2019.

Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al. 2011. Fitzpatrick Tratado de Dermatologia. 7ª edição. Editora Revinter. RJ.

World Health Organization. HIV/AIDS, Data and statistics. 2019. Disponível em: *https://www.who.int/hiv/data/en/*

Yanik EL, Hernández-Ramírez RU, Qin L, et al. Brief Report: Cutaneous Melanoma Risk Among People With HIV in the United States and Canada. J Acquir Immune Defic Syndr. 2018;78(5):499–504.

Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. JAMA. 1998; 280 (19): 1690-1.

ANEXO I

UNIRIO - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFREE E GUINLE / HUGG- UNIRIO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO, EPIDEMIOLÓGICO E LABORATORIAL DOS PACIENTES COM CÂNCER DE PELE MELANOMA E NÃO MELANOMA EM PORTADORES DE HIV/AIDS ENTRE OS ANOS DE 2003 E 2018 DO HUGG/UNIRIO

Pesquisador: DANIELA DE ABREU E SILVA MARTINEZ

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 08945019.0.0000.5258

Instituição Proponente: Hospital Universitário Gaffrrée e Guinle

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.540.999

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo retrospectivo do tipo caso-controle, comparando as características clínicas, epidemiológicas e histopatológicas dos pacientes com diagnóstico de neoplasia de pele não-melanoma e melanoma cutâneo tanto em portadores do vírus HIV quanto nos pacientes não infectados pelo vírus, matriculados no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle entre os anos de 2003 e 2018.

A população infectada pelo HIV tem um risco aumentado de desenvolver Carcinoma basocelular e Carcinoma Espinocelular, quando comparado a população geral. O risco de Espinocelular, aumenta ainda mais em pacientes com controle inadequado de infecção. Já o

melanoma tem um risco aumentado em até 2,6 vezes. A presença de imunossupressão pode acelerar a progressão do melanoma, especialmente em pessoas que já estão predispostas.

Serão analisados os seguintes fatores: Variáveis Demográficas: Idade, Sexo, Raça, Ocupação. Variáveis Clínicas: Tempo de evolução, Área anatômica, Lesão clínica,Metástase. Variáveis Laboratoriais: Carga Viral, Linfócitos TCD4 e Linfócitos TCD8 dos pacientes portadores de HIV. Variáveis Histopatológicas: Índice de Breslow, Infiltrado Inflamatório, Invasão perineural e Tipo histológico.

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775
Bairro: Tijuca **CEP:** 22.270-004
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)1264-5317 **Fax:** (21)1264-5177 **E-mail:** cephugg@gmail.com

Objetivo da Pesquisa:

Avaliação do perfil clínico, epidemiológico e histopatológico dos cânceres de pele não-melanoma e melanoma cutâneo nos pacientes portadores do vírus HIV, comparando-os com os pacientes não portadores do vírus entre os anos de 2003-2018.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Benefícios: Conhecer melhor comportamento dos cânceres de pele não melanoma e melanoma na população portadora do vírus HIV.

Riscos: mínimo (pesquisa retrospectiva)

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa mostra objetivo sólido, critérios de inclusão e exclusão bem estabelecidos e referências bibliográficas atualizadas.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1408428_E1.pdf	11/08/2019 15:22:00		Aceito
Outros	EMENDA.docx	11/08/2019 15:19:31	DANIELA DE ABREU E SILVA MARTINEZ	Aceito
Outros	departamentoDOC.pdf	27/02/2019 20:46:00	DANIELA DE ABREU E SILVA MARTINEZ	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	18/02/2019 15:07:19	DANIELA DE ABREU E SILVA MARTINEZ	Aceito
Folha de Rosto	FolhadeRosto.docx	18/02/2019 14:50:08	DANIELA DE ABREU E SILVA MARTINEZ	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento /	PEDIDO.doc	17/02/2019 17:37:44	DANIELA DE ABREU E SILVA MARTINEZ	Aceito

UNIRIO - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFREE E GUINLE / HUGG- UNIRIO

Continuação do Parecer: 3.540.999

Justificativa de Ausência	PEDIDO.doc	17/02/2019 17:37:44	DANIELA DE ABREU E SILVA MARTINEZ	Aceito
Cronograma	cronograma.doc	17/02/2019 17:24:38	DANIELA DE ABREU E SILVA MARTINEZ	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:
Não

RIO DE JANEIRO, 29 de Agosto de 2019

Assinado por:
Jorge Francisco da Cunha Pinto
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Mariz e Barros nº 775
Bairro: Tijuca **CEP:** 22.270-004
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)1264-5317 **Fax:** (21)1264-5177 **E-mail:** cephugg@gmail.com