



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 em pacientes com
carcinoma de células renais**

Julio Cesar Albuquerque Rangel

RIO DE JANEIRO

2018



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 em pacientes com
carcinoma de células renais**

Julio Cesar Albuquerque Rangel

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

Catálogo informatizada pelo(a) autor(a)

A Albuquerque Rangel, Julio Cesar
Prevalência da infecção pelo vírus da hepatite c
em pacientes com carcinoma de células renais /
Julio Cesar Albuquerque Rangel. -- Rio de Janeiro,
2018.
61

Orientador: Jorge Francisco Cunha Pinto.
Coorientador: Luiz Cláudio Santos Thuler.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação
em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais, 2018.

1. Infecção pelo Vírus da Hepatite C. I. Cunha
Pinto, Jorge Francisco, orient. II. Santos Thuler,
Luiz Cláudio, coorient. III. Título.

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

JULIO CÉSAR ALBUQUERQUE RANGEL

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

Aprovado em ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Jorge Francisco da Cunha Pinto.
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO.

Prof. Dr. Dario José Hart Pontes Signorini(INTERNO).
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO.

Prof. Dr. (INTERNO).
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro/UNIRIO.(Suplente)

Prof. Dr. . Luís Cláudio Santos Thuler(Externo).
Instituto Nacional do Câncer

Prof. Dr. Leonardo Areias Ferreira (EXTERNO).
Universidade Federal Fluminense(Suplente)

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu pai (in memoriam), que me mostrou o caminho a ser trilhado.

À minha mãe, que me ampara e protege ao longo do percurso.

À minha esposa Juliana, estrela-guia que o ilumina.

Aos meus filhos, Alice e Arthur, sementes que floresceram nas minhas pegadas.

A todos os professores que tive na vida, que me inspiraram a prosseguir com a mesma missão.

A todos os pacientes que pude cuidar, por terem me permitido o aprendizado médico e, principalmente, o exercício da humildade diante das minhas limitações.

Ao meu orientador Prof. Jorge, pela imensurável oportunidade de concretizar este objetivo.

Ao meu co-orientador Prof. Thuler, pelo apoio lúcido e acolhedor com que me norteou neste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes, razão de tudo, dos quais nunca podemos nos esquecer.

A todos os integrantes do Programa de Pós-graduação em Infecção HIV/AIDS e Hepatites Virais, por criarem um ambiente fértil e propício ao estudo e ao aprendizado. Especialmente aos professores Dário, Fabiana, Jorge e Fernando Ferry, pelo entusiasmo e dedicação, essenciais para motivar os alunos ao longo do curso. Ao secretário David, pela atenção e solicitude que fazem a diferença.

Aos colegas da pós-graduação, pela amizade e espírito de cooperação.

A todos os participantes da banca, pela disponibilidade em comparecer à defesa desta dissertação e nos proporcionar ainda mais conhecimento.

RESUMO

RANGEL, Julio César Albuquerque Rangel. **Prevalência da infecção pelo Vírus da Hepatite C em pacientes com carcinoma de células renais**. Dissertação (Mestrado em Medicina). Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO. Rio de Janeiro, 2018.61 p.

O carcinoma de células renais (CCR) é o oitavo câncer mais comum no mundo e sua incidência vêm aumentando globalmente nos últimos 20 anos. Os fatores de risco tradicionalmente considerados são: o tabagismo, a hipertensão arterial sistêmica, a obesidade, a doença renal crônica adquirida, o uso de analgésicos, a quimioterapia citotóxica, os fatores genéticos e a exposição ocupacional a agentes tóxicos tais como o cádmio, os asbestos e os derivados de petróleo. Alguns estudos têm mostrado maior prevalência de infecção pelo vírus da hepatite C (VHC) entre os pacientes com carcinoma de células renais que aquela vista na população geral. O objetivo deste estudo é determinar a prevalência da infecção pelo VHC em pacientes com CCR acompanhados num centro de referência de doenças oncológicas na cidade do Rio de Janeiro. Foi conduzido um estudo transversal retrospectivo incluindo pacientes com diagnóstico de CCR diagnosticados entre 2000 e 2017. Apenas 20,2% dos 842 pacientes com CCR diagnosticados no período realizaram sorologia para VHC. A média de idade foi de 59,2 anos ($\pm 11,7$). Houve predominância de pacientes do sexo masculino (53,5%), de cor branca (74,5%), com menos de 8 anos de estudo (58,5%), que nunca consumiram bebida alcoólica (55,8%), fumantes ou ex-fumantes (54,7%). A prevalência de infecção pelo vírus da hepatite C nos 170 pacientes com CCR incluídos no estudo foi de 4,1% (IC95% 1,7-8,3). Estes valores foram superiores aos encontrados na população geral do Brasil que é 1,38%. A infecção pelo VHC não mostrou diferença no que diz respeito à idade, sexo, cor da pele, escolaridade, consumo de álcool, consumo de tabaco e período de estudo ($p > 0,05$). Conclui-se que a infecção pelo VHC apresenta frequência três vezes maior em pacientes com CCR que na população brasileira.

Palavras-chave: Carcinoma de células renais, Câncer renal, Vírus da Hepatite C, Prevalência, Brasil.

ABSTRACT

RANGEL, Julio Albuquerque Rangel. **Hepatitis C virus infection prevalence in Renal Cell Carcinoma patients**. Dissertation (Masters in Medicine, Health Sciences). Biological and Health Sciences Center, Federal University of the State of Rio de Janeiro, RJ, 2018.61 p

Renal cell carcinoma (RCC) is the eighth most common cancer in the world and its incidence has been increasing globally in the last 20 years. The risk factors that have traditionally been considered are: smoking, systemic hypertension, obesity, acquired cystic renal disease, the use of analgesics, cytotoxic chemotherapy, genetic factors and occupational exposure to toxic agents such as cadmium, asbestos and petroleum derivatives. Some studies have shown higher prevalence of hepatitis C virus infection (HCV) among patients with renal cell carcinoma than in general population. The objective of this study is to determine the prevalence of HCV infection in patients with RCC accompanied by a reference center for oncological diseases in the city of Rio de Janeiro. A retrospective cross-sectional study was conducted including patients with RCC diagnostics diagnosed between 2000 and 2017. Only 20.2% of the 842 RCC patients diagnosed during the period performed serology for HCV. The average age was 59.2 years (\pm 11.7). There was predominance of men (53.5%), predominantly white (74.5%), with less than 8 years of study (58.5%), with no history of alcohol consumption (55.8%), smokers or ex-smokers (54.7%). The prevalence of hepatitis C virus infection in the 170 patients with RCC included in the study was 4.1% (IC95% 1.7-8.3). These values were higher than those found in the Brazilian general population, which is 1.38%. The infection by HCV showed no difference with respect to age, sex, race, educational level, alcohol consumption, tobacco consumption and study period (p 0.05). It is concluded that the infection by HCV presents three times higher frequency in patients with RCC than in the Brazilian population.

Key-words: renal cell carcinoma, renal cancer, kidney cancer, hepatitis C virus, prevalence, Brazil.

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

FIGURA 1: FLUXOGRAMA DETALHANDO INDIVÍDUOS INCLUÍDOS E EXCLUÍDOS NO ESTUDO.	38
TABELA 1: COMPARAÇÃO ENTRE PACIENTES INCLUÍDOS E EXCLUÍDOS DA PESQUISA.	38
TABELA 2: PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELO VHC DE ACORDO COM AS CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES.	39

LISTA DE ABREVIações E SÍMBOLOS

CCR	Carcinoma de Células Renais
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHC	Carcinoma Hepatocelular
DAA	Antiviral de Ação Direta
DST	Doença Sexualmente Transmissível
EBV	Epstein Barr Virus
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimático
EUA	Estados Unidos da América
VHB	Vírus da Hepatite B
VHC	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HPV	Vírus do Papiloma Humano
LNH	Linfoma Não-Hodgkin
RNA	Ácido Ribonucleico
TARV	Highly Active Antiretroviral Therapy – Terapia Antirretroviral de Alta Atividade
TNM	Tumor Node Metastasis – Tumor Nódulo (linfonodo) Metástase

Sumário

INTRODUÇÃO.....	12
REVISÃO DA LITERATURA.....	14
<i>O VÍRUS DA HEPATITE C.....</i>	<i>14</i>
<i>O VÍRUS DA HEPATITE C E O CÂNCER.....</i>	<i>17</i>
<i>CARCINOMA HEPATOCELULAR.....</i>	<i>17</i>
<i>OUTROS TUMORES MALIGNOS.....</i>	<i>18</i>
<i>TUMORES RENAIIS.....</i>	<i>20</i>
<i>CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIIS – SUBTIPOS.....</i>	<i>23</i>
<i>OUTROS TIPOS DE TUMOR QUE PODEM ACOMETER O RIM.....</i>	<i>24</i>
<i>ESTADIAMENTO DO CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIIS.....</i>	<i>25</i>
<i>TRATAMENTO DO CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIIS.....</i>	<i>26</i>
<i>O VÍRUS DA HEPATITE C E O CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIIS.....</i>	<i>27</i>
JUSTIFICATIVA.....	32
OBJETIVOS.....	33
<i>OBJETIVO GERAL:.....</i>	<i>33</i>
<i>OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....</i>	<i>33</i>
MATERIAIS E MÉTODOS.....	34
<i>DELINEAMENTO DO ESTUDO:.....</i>	<i>34</i>
<i>CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE:.....</i>	<i>34</i>
<i>CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:.....</i>	<i>34</i>
<i>COLETA DOS DADOS (FONTES E INSTRUMENTOS):.....</i>	<i>34</i>
<i>DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS.....</i>	<i>34</i>
<i>ANÁLISE ESTATÍSTICA.....</i>	<i>36</i>
RESULTADOS.....	37
DISCUSSÃO.....	40
CONCLUSÃO.....	42
PRODUTO DO MESTRADO PROFISSIONAL.....	43
REFERÊNCIAS.....	44

INTRODUÇÃO

Cerca de 15,4% dos tumores malignos ao redor do mundo estão de alguma forma associados a agentes infecciosos: a bactéria *Helicobacter pylori* e quatro tipos de vírus, que são o vírus Epstein-Barr (VEB), o vírus do papiloma humano (HPV), o vírus da hepatite B (VHB) e o vírus da hepatite C (VHC). Nos países menos desenvolvidos são observados dois terços dos tumores atribuíveis a infecções, sendo que um a cada quatro casos de câncer está relacionado a agentes infecciosos nessas regiões do planeta. Juntos, o *Helicobacter pylori*, o HPV, o VHB e o VHC respondem por cerca de 92% de todos os casos de câncer atribuíveis a infecções (PLUMMER et al., 2016).

O carcinoma de células renais (CCR) é o oitavo tipo de câncer mais comum em todo o mundo, sendo o sétimo mais comum no Ocidente (JEMAL et al., 2008; LJUNGBERG et al., 2011). Sua incidência aumentou rapidamente, a partir da década de 90 do último século, por motivos não totalmente esclarecidos e em escala global (CHOW et al., 1999). Alguns fatores de risco para o CCR estão bem estabelecidos e são: o tabagismo (CUMBERBATCH et al., 2016), a hipertensão arterial sistêmica (HIDAYAT et al., 2017), a obesidade (PISCHON et al., 2005; ADAMS et al., 2008), a doença renal crônica adquirida (BRENNAN et al., 1991), o uso de analgésicos (CHO, 2011), a quimioterapia citotóxica (ARGANI et al., 2006), fatores genéticos (WIKLUND et al., 2009) e a exposição ocupacional a agentes tóxicos tais como o cádmio, o asbestos e derivados de petróleo (MANDEL et al., 1995).

Desde 2003, um número crescente de relatos e estudos tem detectado relação entre o CCR e o VHC (MICCO et al., 2003). O emblemático trabalho de Gordon et al. (2010), estabeleceu, pela primeira vez, que a infecção crônica pelo VHC está associada com maior incidência de CCR. Ainda assim os autores concluem que estudos adicionais seriam necessários para confirmar seus achados. Da mesma forma, duas revisões sistemáticas e recentes da literatura, a primeira publicada por Wijarnpreecha et al. (2016) e a outra por Qadwai et al. (2017), também apontaram para a necessidade de novas investigações epidemiológicas em diferentes regiões geográficas, face à heterogeneidade dos estudos analisados.

A infecção pelo VHC é um problema global de saúde pública, podendo

deflagrar doença hepática crônica que pode progredir até alcançar a cirrose e a insuficiência terminal do órgão num percentual expressivo de seus portadores. A hepatite C é a principal causa de morte por doença hepática e também a mais frequente indicação de transplante de fígado nos Estados Unidos da América (EUA) (KIM et al., 2002). Alguns cálculos sugerem que a mortalidade relacionada à infecção pelo VHC (morte por insuficiência hepática ou carcinoma hepatocelular) continuará a aumentar ao longo das próximas duas décadas (DEUFFIC-BURBAN et al., 2007).

Também já foi demonstrado seu papel na gênese do carcinoma hepatocelular, do qual é considerado o principal agente causal e, da mesma forma, no surgimento de subtipos de linfoma não-Hodgkin. Igualmente sabidas são as manifestações extra-hepáticas do VHC, como crioglobulinemia mista, distúrbios auto-imunes e dermatológicos, como porfiria cutânea tardia e líquen plano, entre outros.

Embora esses dados, por si só, já sejam relevantes o bastante para tornar o VHC objeto de estudo e acompanhamento em políticas nacionais de vigilância sanitária, pesquisas de natureza epidemiológica conduzidas nos últimos anos têm levantado a possibilidade de haver associação entre o VHC e outros tumores malignos, como os de pulmão e rim.

O presente trabalho foi realizado com o propósito de estudar a prevalência da infecção pelo VHC em pacientes com CCR em um centro nacional de referência de doenças neoplásicas.

REVISÃO DA LITERATURA

O VÍRUS DA HEPATITE C

Designada durante muitos anos como hepatite não-A não-B, a hepatite causada pelo vírus C só teve seu agente etiológico isolado pelos pesquisadores Qui-Lim-Choo, George Kuo, Daniel Bradley e Michael Houghton em 1989, após seis anos de pesquisa nos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) em Atlanta (EUA) (FONSECA, 2010).

Responsável, à época da descoberta, por cerca de 80 a 90% das hepatites pós-transfusionais, o vírus da hepatite C (VHC) é um vírus do tipo RNA com aproximadamente 9.500 nucleotídeos (HOUGHTON et al., 1994) e pertence ao gênero *Hepacivirus* da família *Flaviviridae* (SIMMONDS et al., 2005). Foram identificados até o momento 7 genótipos e 67 subtipos, de acordo com o consenso de classificação proposto em 2005 pelo Comitê Internacional de Taxonomia dos Vírus (ICTV) (SMITH et al., 2013).

Em estudo publicado Hanafiah et al. (2013), estimou-se que mais de 185 milhões de pessoas, ou 2,8% da população (IC95%: 2,6%-3,1%), são reagentes para o anti-VHC numa escala global. Áreas de alta prevalência (>3,5%) são a Ásia Central e Oriental, bem como o Norte da África e o Oriente Médio; moderada prevalência (1,5%-3,5%) é encontrada no Sul e Sudeste Asiáticos, África Sub-Saariana, regiões Sul, Central e Andina da América Latina e também Caribe, Oceania, Australásia e ainda a Europa Central, Ocidental e Oriental; ao passo que a costa do Pacífico da Ásia, América Latina Tropical e América do Norte têm baixa prevalência (<1,5%).

Por outro lado, Gower et al. (2014) publicaram um estudo de revisão de dados epidemiológicos, no qual concluíram que as infecções virêmicas pelo VHC não têm o mesmo alcance, atingindo cerca de 80 milhões de pessoas ao redor do mundo. Os autores reconheceram que o número de infecções que obtiveram é menor que em estimativas anteriores, porém constataram que levantamentos prévios sofreram distorções metodológicas contornadas neste trabalho. Boa parte das diferenças se deveu à correção de extrapolações de elevadas prevalências observadas tanto em

grupos demograficamente minoritários, no caso da Índia, quanto em indivíduos que não compunham uma amostra representativa da população geral, no caso da China. Como são países de elevado contingente populacional, a repercussão numérica foi importante.

O Brasil é considerado área de baixa prevalência para o VHC, tendo sido encontrada prevalência de anticorpos na população de 1,38% no estudo de Pereira et al., (2013) que foi conduzido nas capitais das cinco macro-regiões. A estimativa de infectados no país como um todo foi de 1,3 milhões de indivíduos. A soropositividade em nosso meio variou de 0,68% no Nordeste, a 2,10% na região Norte, sendo que o maior contingente populacional infectado se encontra na região Sudeste, a mais populosa. O pico de prevalência foi observado nos indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, não havendo diferença entre homens e mulheres (PEREIRA et al., 2013).

Em escala mundial, o genótipo 1 (G1) é o mais comum, totalizando 46% das infecções em adultos. Em seguida vêm o G3 (22%), o G2 (13%), o G4(13%), o G6 (2%) e o G5 (1%). O subtipo mais comum, presente em 22% das infecções, é o genótipo 1b. No entanto, são registradas significativas variações regionais e entre os diferentes países (GOWER et al., 2014). No Brasil foram detectados os subtipos 1a, 1b, 2b e 3a, havendo predominância do genótipo 1 seguido do genótipo 3 (PEREIRA et al., 2013).

O VHC é um vírus de disseminação hematogênica, sendo vias comuns de transmissão: o uso de drogas injetáveis com agulhas compartilhadas; esterilização inadequada de materiais e equipamentos médicos, particularmente seringas e agulhas; transfusões de sangue e hemoderivados contaminados e não submetidos à devida análise; e, de forma bem menos frequente, por via sexual e transmissão vertical da mãe para o feto (WHO 1999).

Também foram descritas outras formas de transmissão relacionadas a atividades ou situações que, de alguma forma, têm potencial para exposição percutânea ao sangue ou líquidos corporais, tais como confecção de tatuagens, acupuntura, *piercing*, procedimentos cosméticos e inclusive fazer barba em barbearias (LEE et al., 2014).

Estudo realizado no Brasil mostrou que história prévia de transfusão sanguínea, tatuagens, uso de drogas inalatórias, hospitalização e uso de injeções -

desvinculadas de drogas ilícitas - em seringas de vidro estiveram associadas à soropositividade. Porém a extrema pobreza foi um traço socioeconômico associado à prevalência de anti-VHC (PEREIRA et al., 2013), fato igualmente observado em estudos conduzidos noutras regiões do planeta (HUTCHINSON, 2004).

O VHC causa infecção aguda, que geralmente é assintomática e não tem curso letal, na qual cerca de 15 a 45% dos indivíduos eliminam o vírus espontaneamente num prazo de 6 meses, mas também pode evoluir para forma crônica. Neste expressivo contingente de 55 a 85% remanescentes, o risco de cirrose hepática é de 15 a 30% em 20 anos (WHO 1999).

Poucos indivíduos são diagnosticados na fase aguda da infecção, que costuma ser desprovida de sintomas. Da mesma forma, aqueles que se tornam portadores de infecção crônica têm curso silencioso durante décadas, até que o horizonte clínico seja alcançado, mais comumente devido a dano hepático grave ou carcinoma hepatocelular (CHC). Estima-se que cerca de 500.000 pessoas morram no mundo anualmente por doenças hepáticas relacionadas ao VHC (WHO 1999).

O diagnóstico da infecção pelo VHC é feito pela detecção do anticorpo anti-VHC, por meio de imunoenensaio enzimático, e pelo isolamento do RNA viral, sendo utilizadas as técnicas de reação da cadeia de polimerase (PCR) ou a amplificação mediada por transcrição (TMA). Enquanto o anti-VHC identifica infecção pregressa, sendo um bom método de rastreio inicial, a presença do RNA demonstra a replicação ativa do vírus no hospedeiro, caracterizando a infecção crônica (GHANY et al., 2008).

Como se trata de uma doença crônica, assintomática e capaz de evoluir até resultar em cirrose e doença hepática terminal num elevado percentual de pacientes, a infecção pelo VHC é um problema de saúde pública impactante. A recente disponibilidade de agentes anti-virais de alta eficácia e boa tolerância pela via oral, os chamados anti-virais de ação direta (do inglês: *Direct-Acting Antivirals* - DAA), viabilizou o tratamento e a prevenção das complicações causadas pelo VHC. A questão que emerge é como identificar os portadores, já que eles desconhecem sua condição. Portanto, o rastreamento de indivíduos assintomáticos que possuam fatores de risco para a infecção viral é uma etapa essencial para a abordagem do problema.

A análise do perfil da população de infectados vem permitindo a identificação

desses fatores de risco para a aquisição do VHC, fazendo com que o rastreamento possa ter uma base epidemiológica racional. Em estudo realizado nos EUA, os usuários de drogas injetáveis, os pacientes que receberam hemoderivados antes de 1992 e os que apresentam níveis elevados de alanino transferase (ALT) compuseram mais de 85% do grupo que foi positivo para o VHC-RNA (ARMSTRONG et al., 2006). Outros contingentes que fazem parte do grupo de maior risco são indivíduos cujos parceiros sexuais são infectados pelo VHC, crianças cujas mães sejam infectadas pelo VHC, infectados pelo HIV, presidiários e ex-presidiários, usuários de drogas ilícitas intranasais e pessoas que têm tatuagens ou *piercings* (WHO 1999). Nos EUA também integram o grupo de maior risco os pacientes submetidos à diálise e aqueles nascidos entre 1.945 e 1.965 (os chamados “*baby boomers*”) (SMITH et al., 2012). No entanto, alguns estudos mostraram que o rastreamento por faixa etária pode não ser vantajoso em países onde prevalência do VHC seja baixa (SROCZYNSKI et al., 2009).

O VÍRUS DA HEPATITE C E O CÂNCER

CARCINOMA HEPATOCELULAR

Pouco tempo após sua descoberta, em 1989 (FONSECA, 2010), a relação do VHC com o CHC foi identificada em estudos de caso-controle (COLOMBO et al., 1989).

O CHC é a terceira causa mais comum de mortalidade por câncer no mundo e corresponde a cerca de 85 a 90% dos tumores hepáticos primários, tendo na hepatite crônica e na cirrose suas principais condições pré-malignas. Um paciente com cirrose relacionada ao VHC tem um risco anual de 2 a 6% de desenvolvimento de CHC. Quando comparados àqueles que são negativos para o VHC, os pacientes infectados pelo VHC têm um risco 17 vezes maior de desenvolver o CHC. Geralmente são necessárias duas a três décadas de infecção para que o CHC se desenvolva, quase que exclusivamente nos portadores de cirrose ou fibrose avançada (ANDRADE et al., 2009).

Apesar da clara correlação entre a cirrose induzida pelo VHC e o surgimento do CHC, não estão totalmente esclarecidas as etapas dessa sequência de eventos

celulares que resultam na hepatocarcinogênese. Isto porque as várias mutações genéticas que deveriam estar presentes nos hepatócitos até a indução final do câncer, e que são descritas noutros tipos de tumores, não são observadas no desenvolvimento do CHC. Alguns autores aventam a possibilidade de que a replicação do VHC comprometa as respostas celulares aos danos no DNA celular (LEMON; MCGIVERN, 2012). O VHC também parece atuar indiretamente por meio da inflamação crônica que a infecção desencadeia, levando à morte celular, proliferação e cirrose. A necrose dos hepatócitos e o processo de mitose, característicos da hepatite crônica, propiciam a regeneração nodular que, por sua vez, pode ser seguida por displasia do hepatócito e carcinoma (ANDRADE et al., 2009).

OUTROS TUMORES MALIGNOS

Além do papel do VHC na gênese do CHC, o risco de desenvolvimento de alguns outros tumores também está aumentado na infecção crônica por este agente.

No estudo de seguimento de pacientes conduzido por Sørensen et al. (1998), em que foi investigado o risco do câncer hepático e de várias outras formas de malignidade em pacientes com cirrose por diversas causas, foi notado aumento de risco do CHC, do colangiocarcinoma e de vários tipos de tumor, particularmente daqueles associados ao tabagismo e etilismo, como câncer de pulmão, laringe, cavidade bucal, faringe, pâncreas, bexiga e rim. Dada a baixa incidência das hepatites virais na população estudada, os autores consideraram pouco provável que essas infecções tivessem papel importante na patogênese tumoral.

Por outro lado, em estudo de revisão sistemática e meta-análise conduzido por Gisbert et al. (2003), foi demonstrada maior prevalência do VHC (15%) em pacientes com linfoma não-Hodgkin de células B (LNH-B) comparada não apenas à população geral (1,5%), mas também comparada aos pacientes com outras malignidades hematológicas (2,9%). Esses autores sugeriram um papel etiológico do VHC em relação ao LNH-B, ressaltando que variações geográficas e genéticas possam também estar envolvidas.

Noutra meta-análise, Maso e Franceschi (2006) encontraram risco consistentemente aumentado de todos os subtipos de LNH-B associado à infecção

pelo VHC, também observando grandes variações regionais em função da prevalência do vírus nas diferentes populações estudadas. Porém, mesmo tendo sido realizado numa região onde a prevalência do VHC é baixa, um estudo caso-controle identificou associação entre o VHC e o risco de desenvolver o LNH-B (SCHÖLLKOPF et al., 2008).

Em seu estudo de coorte com base na população dinamarquesa, Omland et al. (2010) além de confirmarem a forte associação do VHC com o CHC, também encontraram relação do vírus com o LNH. Mais ainda, observaram que a infecção viral estava relacionada com outros tipos de câncer que guardam ligação com o tabagismo e o etilismo, como os tumores de pâncreas, pulmão, orofaringe e rim. Outras malignidades não foram identificadas nesse estudo.

Em estudo de revisão sistemática Fiorino et al. (2015) também notaram maior incidência de LNH-B, bem como risco aumentado de colangiocarcinoma intra-hepático e do câncer de pâncreas em regiões onde a prevalência do VHC é aumentada.

Noutro trabalho, desta vez uma análise retrospectiva, comparando a incidência de todos os tipos de câncer em pacientes com e sem a infecção pelo vírus C, Nyberg et al. (2015) observaram taxas significativamente aumentadas de vários tipos de câncer, incluindo colo-retto, próstata, pulmão, esôfago, cabeça e pescoço, pâncreas, estômago, LNH, mieloma e rim nos portadores do VHC. A diferença diminuiu após o ajuste para outros fatores de risco como tabagismo, etilismo e diabetes, porém permaneceu significativa para a incidência total do câncer, bem como para o CHC e o LNH. Os autores sugeriram que o risco aumentado de câncer talvez possa ser considerado outra manifestação extra-hepática do VHC, sem estabelecer uma relação causal.

Trabalhando com o banco nacional de dados de saúde de Taiwan, num estudo de coorte longitudinal, Kamiza et al. (2016) calcularam a razão de risco de desenvolvimento de câncer na presença de hepatite infecciosa crônica. Um aspecto notável desse estudo é que ele foi feito num país que tem como característica altas prevalência de câncer e de infecção pelo VHC, sendo igualmente considerado endêmico para o vírus da hepatite B (VHB). Ao mesmo tempo em que foi constatado risco aumentado de câncer hepático na presença das infecções simultâneas ou isoladas, a análise dos pacientes após a exclusão da coinfeção mostrou risco

aumentado - naqueles portadores exclusivamente do VHC - para câncer da vesícula e dutos biliares extra-hepáticos, além de LNH.

TUMORES RENAIIS

O rim pode sediar diferentes tipos de tumores. O tipo mais comum é o CCR, que se origina no córtex renal e é responsável por 80 a 85% das neoplasias renais primárias. O carcinoma de células medulares é uma forma rara de CCR que ocorre na doença falcêmica. O segundo tipo mais comum é o carcinoma de células transicionais (CCT), que surge na pelve renal e corresponde a cerca de 8% dos casos. O nefroblastoma ou tumor de Wilms é comum em crianças e responde por 5 a 6% dos tumores renais primários. Outros tumores epiteliais do parênquima renal são raros, tais como os oncocitomas, os tumores dos ductos coletores e os sarcomas.

Do ponto de vista epidemiológico, a incidência do CCR varia bastante em diferentes partes do mundo. As maiores taxas ocorrem na República Tcheca e na América do Norte (ZNAOR et al., 2015; CHOW; DONG; DEVESA, 2010). Em escala global, cerca de 240.000 novos casos de CCR são diagnosticados anualmente e 104.000 pessoas morrem pela doença a cada ano (LJUNGBERG et al., 2011). Estatísticas realizadas nos EUA mostraram que é cerca de 50% mais comum em homens que em mulheres, ocorre predominantemente entre a sexta e a oitava década de vida, não é comum em pacientes abaixo de 40 anos e é raro em crianças (SIEGEL et al., 2011; SIEMER et al., 2006; THOMPSON et al., 2008) .

Quanto à extensão da doença no momento do diagnóstico, 65% dos casos são doença localizada (restrita ao rim), 16% são doença regional (disseminada para linfonodos regionais), 16% são doença metastática e 3% dos casos não têm relato de estadiamento, ainda de acordo com dados colhidos naquele país (SEER, 2013). De modo interessante, tem havido um decréscimo no tamanho dos tumores quando da apresentação e isso se dá, provavelmente, devido ao grande número de achados incidentais em estudos de imagem abdominal (KANE et al., 2008).

Nos pacientes com câncer de rim, a taxa de sobrevida em cinco anos duplicou nos últimos 50 anos, ao passo que a incidência de CCR aumentou três vezes mais que a mortalidade. Esses números refletem, em boa parte, a detecção

mais precoce de tumores em dimensões menores (inferiores a 4 cm) e o aprimoramento das técnicas cirúrgicas (SEER, 2013; HOLLINGSWORTH et al., 2006).

No Brasil, os dados não têm o mesmo detalhamento e os tumores renais, como um todo, não aparecem entre os 15 tipos mais comuns de câncer (BRASIL, 2012). Têm maior incidência na faixa entre 40 e 60 anos de idade e a mortalidade predomina entre os indivíduos idosos (BARBOSA et al., 2012). → 2018??

O CCR tem alguns fatores de risco bem identificados:

- Tabagismo - Além de aumentar o risco relativo da doença, o consumo de cigarro está associado a uma apresentação em estágio mais avançado na proporção direta da carga tabágica (consumo cumulativo) (CUMBERBATCH et al., 2016; TSIVIAN et al., 2011).
- Hipertensão – Embora a forma como a hipertensão predispõe ao CCR permaneça desconhecida, isso ocorre independentemente das medicações anti-hipertensivas e da obesidade (LJUNGBERG et al., 2011; HIDAYAT et al., 2017; FLAHERTY et al., 2005).
- Obesidade – O risco relativo de CCR aumenta progressivamente com o índice de massa corporal (IMC) em ambos os sexos (PISCHON et al., 2005; ADAMS et al., 2008).
- Doença renal cística adquirida – Os pacientes que fazem diálise e têm doença renal cística adquirida têm um risco 30 vezes maior de desenvolver CCR do que a população geral (BRENNAN et al., 1991). A doença cística adquirida surge dentre 35 a 50% de pacientes dialíticos crônicos, cerca de 6% dos quais desenvolverão CCR (TROUNG et al., 1995).
- Analgésicos – O uso prolongado de compostos que contêm fenacetina, cujo principal metabólito é o acetaminofeno, assim como o do ácido acetilsalicílico (AAS), pode resultar em insuficiência renal crônica. Estudos mostraram que o emprego intensivo de AAS, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e acetaminofeno aumenta o risco de CCR (CHO, 2011).
- Quimioterapia citotóxica – Crianças que utilizaram quimioterápicos citotóxicos para malignidades, doenças autoimunes ou após transplantes, têm risco aumentado de desenvolver posteriormente o CCR (ARGANI et al., 2006).

- Fatores genéticos – O risco de um segundo CCR está aumentado naqueles pacientes que foram tratados para um câncer renal. E quanto menor a idade em que ocorreu o primeiro CCR, maior esse risco, sugerindo que o surgimento precoce tenha um componente genético (WIKLUND et al., 2009).
- Exposição ocupacional – O risco de CCR está aumentado na exposição ocupacional a alguns compostos tóxicos como o cádmio, o asbestos e derivados de petróleo, como a gasolina. Trabalhadores expostos ao cádmio e que fumam podem ter uma incidência notavelmente elevada . Supõe-se que a maior exposição a tais carcinógenos possa resultar em mutações de genes relacionados à patogênese do CCR, como o gene supressor tumoral von Hippel-Lindau (VHL) (MANDEL et al., 1995).
- Litíase renal – Embora essa conclusão tenha resultado de uma meta-análise sujeita a ressalvas metodológicas, tal como a maior frequência de exames de imagem em pacientes com doença calculosa renal, pacientes com passado de cálculos renais parecem ter risco aumentado de CCR e CCT do trato urinário superior. No estudo, o risco se restringiu ao sexo masculino (CHEUNGPASITPORN et al., 2014) .

Alguns outros fatores são citados na literatura como capazes de alterar o risco de CCR, tais como:

- Diabetes mellitus – Apesar de nem todos os estudos terem chegado às mesmas conclusões, há descrição de pequeno aumento do risco, possivelmente pela maior incidência de hipertensão arterial (SETIAWAN et al., 2007; A ZUCCHETTO et al., 2006).
- Doença renal policística – Modifica as características clínicas, sem aumentar a incidência em relação ao restante da população. Há maior frequência de bilateralidade na apresentação, tumores multicêntricos e sarcomatóides (KEITH et al., 1994).
- Álcool – O etilismo leve a moderado (até 49,9 g/dia) mostrou efeito protetor para o risco de CCR em uma meta-análise de 20 estudos, (BELLOCCO et al., 2012) confirmando achados de investigações prévias (LEE et al., 2007; LEW et al., 2011).

- Hábitos dietéticos – A ingestão de nitritos a partir de carne processada pode aumentar o risco de CCR (DELLAVALLE et al., 2012)
- Uso de contraceptivos orais – Tem efeito protetor para CCR em mulheres (KABAT et al., 2007) .
- Fatores adicionais – Número aumentado de gestações e radioterapia prévia podem aumentar o risco de CCR (KABAT et al., 2007;VOGELZANG et al., 1998) .
- Sobreviventes de câncer ocorrido na infância – Um estudo sugeriu que esta condição conferiu risco aumentado para CCR, fosse com radioterapia direcionada para o rim ou com uso de cisplatina (WILSON et al., 2013)

CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIIS – SUBTIPOS

A análise patológica permite a identificação dos seguintes subtipos de CCR:

- 1) CÉLULAS CLARAS (CCRcc) – É a variante mais comum, responsável por entre 75 a 85% de todos os CCRs. Na maioria das vezes (95%) é do tipo esporádico e nas demais (5%) está associado a síndromes hereditárias, como a esclerose tuberosa ou von Hippel-Lindau. Esse tumor se origina do epitélio dos túbulos contorcidos proximais do córtex renal e, macroscopicamente, costuma ser uma massa sólida e, menos frequentemente, cística. Achados como necrose, hemorragia e degeneração cística são mais comuns nos grandes tumores de crescimento rápido. Metástases hematogênicas são frequentes e atingem geralmente pulmões, fígado e ossos. Via de regra, o CCRcc tem prognóstico pior que os outros dois subtipos mais comuns, o papilífero e o cromóforo (LOPEZ-BELTRAN et al., 2006; (DECASTRO; MCKIERNAN, 2008;SCHLOMER et al., 2006).
- 2) PAPILÍFERO (CCRp) – É o segundo subtipo histológico mais comum, observado em 10 a 15% dos casos de CCR. Também pode ocorrer de forma esporádica ou associado a síndromes de caráter familiar. Pode ser dividido em duas variantes: tipo 1(basofílica) e tipo 2 (eosinofílica). Ambos os tipos diferem nas características clínicas e nas alterações genéticas subjacentes. Da mesma forma que os CCRcc, originam-se de células do túbulo proximal e o tipo 1 costuma ter

melhor prognóstico que o tipo 2, que habitualmente se apresenta como doença mais avançada, com metástases regionais e invasão vascular (PATARD et al., 2005).

- 3) CROMÓFOBO (CCRcr) – Costuma ser o menos agressivo e o que tem o melhor prognóstico entre os CCRs, fazendo exceção aquelas lesões desse subtipo que sofrem transformação sarcomatóide. Alguns estudiosos creem que esse subtipo e os oncocitomas seriam derivados das células intercaladas dos dutos coletores, estabelecendo um relação próxima entre os dois tipos de tumor (PRANDO; PRANDO; PRANDO, 2006).
- 4) CARCINOMA DOS DUTOS COLETORES (TUMOR DE BELLINI) – Este subtipo é incomum, correspondendo a menos de 1% de todos os tumores malignos do rim, tendo destaque entre os demais por ocorrer em pacientes mais jovens e ter comportamento muito agressivo . Tem prognóstico adverso, pois 30% dos pacientes apresentam metástases quando do diagnóstico e de 60 a 70% desses morrem em até dois anos (ESCUDIER et al., 2007).
- 5) CCRs VARIANTE MEDULAR – Considerado como um subtipo do tumor de Bellini, além de muito raro é altamente agressivo. O que caracteriza este subtipo histológico é sua ocorrência em pacientes com anemia falciforme e portadores do traço falcêmico. Tipicamente acomete pacientes jovens (LIU et al., 2013).

OUTROS TIPOS DE TUMOR QUE PODEM ACOMETER O RIM

- CARCINOMA DE CÉLULAS TRANSICIONAIS (CCT) – Também chamados de carcinomas uroteliais, por se originarem da mucosa que reveste os túbulos coletores, cálices e pelve renais, assim como ureteres, bexiga e uretra. Toda essa superfície epitelial de revestimento é chamada de urotélio e tem a mesma origem embriológica (AMIN, 2009). As lesões malignas tendem a ser multifocais, fenômeno chamado de “campo de cancerização”. Acredita-se que seja devido à exposição do urotélio a carcinógenos que são excretados na urina ou ativados por enzimas que nela estejam presentes.
- ONCOCITOMAS – Não são comuns, correspondendo a cerca de 3 a 7% de todos os tumores renais (KURODA et al., 2003). São compostos de células neoplásicas grandes e bem diferenciadas (MORRA et al., 1993) e, tal como o

CCRcr, surgem provavelmente a partir de células intercaladas dos dutos coletores (KURODA et al., 2003). Podem ocorrer associados a quadros de origem genética, como a esclerose tuberosa e a síndrome de Birt-Hogg-Dubé (AL-SALEEM et al., 2004).

- SARCOMAS – Grupo heterogêneo de tumores que podem acometer diversas estruturas, geralmente surgindo em partes moles, porém cerca de 20% têm origem óssea. São mais frequentes em crianças (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2018).

ESTADIAMENTO DO CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIAS

Existem dois métodos de estadiamento dos CCRs. A classificação de Robson é mais usada nos EUA, enquanto a classificação TNM (tumor, linfonodo e metástase) é utilizada internacionalmente.

O quadro abaixo mostra a comparação dos dois sistemas de classificação (MCCLENNAN et al., 1994):

Robson	Extensão da doença	TNM
I	Tumor confinado ao rim (<2,5 cm)	T1
	Tumor confinado ao rim (>2,5 cm)	T2
II	Tumor disseminado na gordura perinefrética ou adrenal	T3a
IIIA	Tumor disseminado na veia renal (T3b) ou cava (T3c)	T3b
IIIB	Tumor disseminado nos linfonodos locais (LN)	N1-3 M0
IIIC	Tumor disseminado nos vasos e linfonodos	T3b N1-3
IVA	Tumor disseminado em órgãos adjacentes (exceto adrenal ipsilateral)	T4 M0-M1
IVB	Metástases distantes	M1 N1-3

No momento do diagnóstico, cerca de 33% dos casos se apresentam no

estágio I, 10% no estágio II, 25% no estágio III e 33% no estágio IV (MCCLENNAN et al., 1994).

Os pacientes com CCR que se encontram no estágio I têm uma taxa de sobrevida em cinco anos que ultrapassa 90%, caindo para uma faixa que varia entre 75 e 95% quando a doença atinge o estágio II (EDGE; COMPTON, 2010).

Os pacientes que possuem CCR no estágio III e que são submetidos à nefrectomia têm uma taxa de sobrevida em cinco anos que vai de 59 a 70%. Já aqueles pacientes que estão com CCR no estágio IV possuem prognóstico bastante adverso, com sobrevida média de pouco mais de um ano, havendo relatos de sobrevida mais prolongada com o emprego de novos agentes, tais como o sunitinib e o pazopanib (MOTZER et al., 2013; MOTZER et al., 2014).

Além dos aspectos já citados no tocante aos diferentes subtipos, o grau histológico é um fator independente de sobrevida (TSUI et al., 2000; RIOUX-LECLERCQ et al., 2007). Vários sistemas são utilizados para a gradação do CCR, sendo que o proposto por Fuhrman é o mais amplamente difundido (FUHRMAN et al., 1982). No trabalho de Tsui et al., a taxa de sobrevida em cinco anos para os graus histológicos 1, 2 e 3 a 4 foi decrescendo de 89% para 65% e 46%, respectivamente, na proporção inversa do grau observado (TSUI et al., 2000).

Existem outros parâmetros que se correlacionam com o prognóstico do CCR, como a descrição histológica de necrose (SENGUPTA et al., 2005; FICARRA et al., 2009), além de fatores clínicos como a presença de síndromes paraneoplásicas e a obesidade (ZISMAN et al., 2001; SUPPIAH et al., 2006).

TRATAMENTO DO CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIAS

O tratamento do CCR deve levar em conta seu estadiamento, a idade do paciente e a presença de eventuais comorbidades.

Quando a doença é localizada, isto é, encontra-se no estágio I, II ou III, a ressecção cirúrgica está indicada, sendo o tratamento definitivo e, muitas vezes, curativo. Realiza-se a nefrectomia radical, ficando a opção da ressecção subtotal reservada para casos selecionados. O procedimento pode ser realizado da forma convencional ou minimamente invasiva, por meio de técnicas como a laparoscopia. Essa escolha varia em função da extensão da doença e dos outros fatores já

citados, como a faixa etária e restrições impostas por doenças coexistentes.

Pacientes que apresentam um tumor primário ressecável e metástase única também podem ser submetidos à nefrectomia radical e retirada cirúrgica da metástase em casos selecionados.

Para aqueles que não têm boas condições cirúrgicas, mas se apresentam com lesões relativamente pequenas, existem opções como a crioterapia e a ablação por radiofrequência (LAMB et al., 2004).

Em casos de doença avançada, deve ser decidido se o paciente reúne condições clínicas minimamente aceitáveis para o tratamento. Essa avaliação é estimada por modelos de prognóstico que utilizam parâmetros como o *status performance* pelos critérios de Karnofsky, o tempo decorrido entre o diagnóstico e o tratamento, a concentração de hemoglobina, o cálcio sérico, as contagens de neutrófilos e de plaquetas (HENG et al., 2013). Se for considerado apto, é realizada a nefrectomia citorrredutora seguida de imunoterapia, empregando-se o nivolumab e o ipilimumab (POWLES et al., 2018), os quais podem ser a primeira opção para pacientes de risco intermediário a elevado e que não são bons candidatos à cirurgia. Para aqueles que, mesmo não sendo levados à cirurgia, estão numa escala de risco mais baixo, a primeira opção é o emprego de terapia antiangiogênica, com agentes como o pazopanib e o sunitinib.

A radioterapia tem papel limitado porque o CCR é um tumor radiorresistente. Ela é empregada no tratamento de metástases cerebrais, metástases ósseas dolorosas e recorrências também dolorosas no leito renal.

O VÍRUS DA HEPATITE C E O CARCINOMA DE CÉLULAS RENAIIS

Um conjunto expressivo de doenças renais está fortemente associado à presença do VHC (MORALES; KAMAR; ROSTAING, 2012; CASTILLO et al., 2014). Dentre os tipos de glomerulopatia que, provavelmente, são causados pela infecção viral temos a glomerulonefrite membranoproliferativa e a nefropatia membranosa, além dos acometimentos, também de padrão glomerular, descritos na crioglobulinemia mista e na poliarterite nodosa (AGNELLO; CHUNG; KAPLAN, 1992; SANSONNO et al., 1997; JOHNSON et al., 1993). Nesse sentido, pode ser considerado que o VHC também tem tropismo pelo órgão e aumenta o risco de

desenvolvimento de doença renal terminal (SANSONNO et al., 2005; TSUI, 2007). No entanto, desde o trabalho de Micco et al. (2003), vários relatos e estudos sinalizaram a possibilidade de que o CCR seja mais outra doença renal relacionada com o VHC (FAYEK et al., 2007; SHETTY et al., 2012).

Partindo de sua própria experiência em tratar portadores crônicos do vírus, muitos dos quais apresentaram CCR, Gordon et al. fizeram um estudo de coorte usando dados administrativos do sistema de saúde (sudeste de Michigan, EUA) para estudar se a infecção pelo VHC confere risco aumentado ao desenvolvimento de CCR (GORDON et al., 2010). Compararam adultos (>18 anos) VHC-positivos com uma coorte de controle VHC-negativos, tendo como principal desfecho a incidência de CCR em VHC-positivos versus VHC-negativos. Foram incluídos todos os casos VHC-positivos entre 1997 e dezembro de 2006. Os casos de CCR só eram incluídos se o diagnóstico do tumor ocorresse após a documentação da positividade do VHC-RNA. Depois de aplicados os critérios de exclusão, foram abrangidos no estudo mais de 67.000 pacientes.

No modelo de risco proporcional de Cox, a *hazard ratio* (HR) univariada para CCR entre os pacientes VHC-positivos foi 2,20 (IC95% 1,32-3,67; P = 0,0025). No modelo múltiplo, que incluiu ajuste por idade, afro-descendência, sexo masculino e doença renal crônica (DRC), a HR global para CCR entre os VHC-positivos foi 1,77 (IC95% 1,05-2,98; P = 0,0313). Cada uma das variáveis testadas foi um preditor estatisticamente significativo do desfecho do câncer renal, em ambos os modelos de testagem. Na análise de regressão múltipla de Cox, a positividade para VHC conferiu um risco aumentado de 77% de desenvolver CCR. As curvas de Kaplan-Meier para período livre de câncer renal mostraram que os VHC-positivos tinham um risco significativamente aumentado de CCR (P-valor [log-rank] = 0,002). A análise feita apenas com pacientes sem DRC mostrou resultados similares à que incluiu pacientes com DRC. Nesta análise, a infecção pelo VHC permaneceu um preditor do câncer renal, com uma HR ajustada de 2,02. Numa avaliação de Kaplan-Meier feita à parte, excluindo todos os casos de DRC, o P-valor (log-rank) de 0,007 mostra risco aumentado e estatisticamente significativo para CCR.

Outro dado obtido foi que a média de idade dos casos de CCR que eram VHC-positivos foi menor que os VHC-negativos com CCR, que é um tumor que afeta, em geral, indivíduos mais idosos (THOMPSON et al., 2008).

Além da incidência aumentada de CCR nos VHC-positivos (com viremia confirmada), a soroprevalência de 4,3% (taxa de anti-VHC positivos) nos casos de CCR foi igualmente maior que a observada nos EUA como um todo (~1,6%). Os autores assinalaram que o estudo, publicado em 2010, foi o primeiro, até então, a mostrar que a infecção crônica pelo VHC estava associada à incidência aumentada de CCR, concluindo que estudos adicionais seriam necessários para confirmar os achados e esclarecer potenciais mecanismos da oncogênese do CCR.

Embora a revisão sistemática conduzida por Fiorino et al.(2015) não tenha apontado o câncer renal como claramente associado com o VHC, em 2016 foi publicada por Wijarnpreecha et al. (2016) uma revisão de estudos indexados nas bases de dados MEDLINE, EMBASE e Cochrane, desde sua criação até fevereiro de 2016. Alguns dos critérios de inclusão foram (A) estudos observacionais avaliando a associação de CCR e VHC; e (B) aqueles em que indivíduos sem infecção tivessem sido usados como grupo de comparação em estudos de coorte, ao passo que, em estudos transversais e de caso-controle, indivíduos sem CCR tivessem sido usados para comparação.

De 5.778 artigos potenciais identificados por Wijarnpreecha et al. (2016) restaram 7, sendo 4 estudos de coorte e 3 estudos caso-controle, envolvendo 196.826 pacientes. Foi encontrado um risco relativo (RR) de 1,86 (IC95% 1,11-3,11) para CCR em indivíduos infectados pelo VHC. A associação entre CCR e VHC foi menor após análise refinada incluir apenas estudos com ajuste de fatores que pudessem causar confusão: RR de 1,50 (IC95%: 0,93-2,42), sem alcançar significância estatística. O estudo também mostrou que pacientes com CCR e portadores do VHC são significativamente mais jovens que aqueles sem VHC, reforçando a hipótese de que o vírus acelera o risco de desenvolver CCR (GORDON et al., 2010; GONZALEZ et al., 2015).

Uma possível relação entre a infecção pelo VHC e o desenvolvimento do CCR é citada a partir de um trabalho de bioinformática que analisou a proteína NY-REN-54, que é uma proteína alterada e relacionada à ubiquitina, que interfere na resposta autofágica por meio do mecanismo auto-regulatório da proteína ubiquitina relacionado à ligase, o qual, por sua vez, pode promover a oncogênese (WIWANITKIT, 2011).

Também foram mencionadas a inibição que o VHC exerce sobre a apoptose

que depende do linfócito-T citotóxico, levando a uma alteração imunológica que pode resultar na carcinogênese (CHISARI, 1997), bem como a atividade aumentada da proteína SPIK (serina protease inibitória Kazal) igualmente sendo capaz de inibir a apoptose no tecido tumoral, como outro mecanismo pelo qual o VHC induz ao desenvolvimento do CCR (LUKKONEN et al., 1999) .

Entre as limitações destacadas pelos próprios autores estavam a heterogeneidade estatística dos estudos analisados, o discreto potencial de viés de publicação para associação positiva entre VHC e RCC, além do fato de que a meta-análise de estudos observacionais pode mostrar apenas associação sem estabelecer causalidade, porque um número desconhecido de fatores pode interferir nesta associação.

No mais recente estudo, publicado em 2017, Qadwai et al. realizaram uma pesquisa no MEDLINE para identificar estudos epidemiológicos sobre a associação potencial entre a infecção pelo VHC e tumores sólidos, com exceção do HCC (QADWAI et al., 2017) . Foram avaliadas as malignidades do pâncreas, tireóide, rins, cavidade oral, mama, pulmão, esôfago, estômago e da região colo-retal. Depois de excluídos relatos de caso e séries de casos, foram analisados os estudos de coorte e caso-controle na população adulta, que tivessem sido publicados e revistos na língua inglesa, e que descrevessem a forma de testagem diagnóstica do VHC (e.g. ELISA e PCR). Após aplicação de critérios pré-definidos, dos 239 artigos que citavam a associação entre VHC e CCR, restaram 7 estudos, sendo três do tipo caso-controle e quatro do tipo coorte. Com base nesta revisão, os autores concluem que o VHC pode estar associado a um risco aumentado de CCR e câncer de pulmão.

Gonzalez et al. (2015) investigaram, com dosagem de anti-corpo anti-VHC e VHC-RNA, pacientes com suspeita de CCR e câncer colo-retal (controles). Houve maior detecção dos marcadores em casos de CCR quando comparados com os controles. Malaguarnera et al. (2006) compararam a prevalência da infecção pelo VHC em pacientes com CCR com a dos voluntários (controles) , encontrando maior prevalência de infecção nos pacientes com CCR comparados ao grupo controle. Budakoğlu et al. (2011) entretanto, não encontraram aumento significativo da positividade do VHC em pacientes com CCR quando comparados com controles saudáveis .

Se no estudo de coorte de Gordon et al. (2010) o risco ajustado por idade, afro-descendência, gênero masculino e DRC foi de 1,77 (IC95% 1,1-2,9 , P 0,03), como já mencionado, ao contrário, outro estudo de coorte baseado em registro nacional, realizado na Suécia, com indivíduos portadores de infecção crônica pelo VHC, diagnosticados entre 1990 e 2006 e com um follow-up médio de 9,3 anos, não mostrou aumento da taxa de incidência padronizada (do inglês *standardized incidence rate - SIR*) de CCR nesta população (OMLAND et al., 2010). Da mesma forma, a SIR não estava significativamente aumentada no estudo de Amin et al. (2006).

Entre os três estudos de caso-controle, dois (Gonzales et al. e Malaguarnera et al.) mostraram risco aumentado de CCR na população VHC-positiva (GONZALEZ et al., 2015; MALAGUARNERA et al., 2006) . De modo peculiar, Gonzalez et al. utilizaram pacientes de câncer colo-retal - supostamente com maior risco de adquirir a infecção pelo VHC que a população geral devido a hospitalizações e procedimentos médicos frequentes - como controles em seu estudo. Os resultados revelaram prevalência superior de marcadores para VHC nos pacientes com CCR, quando comparados com casos de câncer colo-retal (GONZALEZ et al., 2015). Gordon et al. analisaram uma coorte prospectiva a partir dos achados de Gonzales, e confirmaram que o VHC aumenta o risco de CCR (GORDON et al., 2010; GONZALEZ et al., 2015).

Os autores inferem que, baseando-se nos dados atuais, o VHC poderia estar associado a risco aumentado de CCR e os médicos deveriam rastrear os pacientes de CCR quanto ao VHC. Da mesma forma, atenção deve ser mantida para suspeitar de CCR em portadores de VHC nos EUA.

Mesmo concluindo que o VHC pode estar associado com risco aumentado de câncer de pulmão e de células renais, os autores do estudo afirmam que os dados sobre a associação entre o VHC e os diferentes tumores sólidos ainda estão nos estágios iniciais e não são muito conclusivos, assinalando que mais estudos epidemiológicos são necessários em diferentes regiões do planeta para confirmar as associações observadas.

JUSTIFICATIVA

A infecção pelo VHC é um problema global de saúde pública, capaz de deflagrar doença hepática crônica que pode progredir até alcançar a cirrose e a insuficiência terminal do órgão, num percentual expressivo de seus portadores. Entre uma e duas centenas de milhões de pessoas são reagentes para o VHC ao redor do mundo e alguns cálculos indicam que a mortalidade relacionada a esta infecção continuará a aumentar nas próximas duas décadas. A infecção tem curso clínico silencioso e poucos indivíduos têm seu diagnóstico feito na fase aguda da doença, fazendo com muitos que evoluam para dano hepático avançado ou CHC. Noutro contexto, quando os portadores do VHC, que tenham essa condição ignorada, são submetidos a fármacos imunossupressores, como na quimioterapia, a infecção pode assumir formas agressivas, que determinam a interrupção do tratamento, falência hepática e óbito. A recente disponibilidade de novos agentes antivirais, capazes de erradicar a infecção, faz com que seu rastreamento em pacientes de maior risco não deva ser negligenciado.

Por outro lado, nos últimos anos foram publicados inúmeros trabalhos que mostraram associação do VHC com outros tumores malignos, além do CHC, e o CCR tem figurado na literatura como sendo uma dessas neoplasias. Nesse sentido, estudo de Gordon et al. foi um divisor de águas, tendo sido a primeira descrição da associação entre a infecção crônica pelo VHC e a incidência aumentada de CCR. Revisões sistemáticas da literatura e metanálises subsequentes mostraram que o VHC está associado a risco aumentado de CCR de modo expressivo, a tal ponto que alguns autores recomendaram que não só os novos casos de CCR devam ser rastreados para VHC, como também sugeriram que a população com sorologia positiva para o VHC seja monitorada quanto à possibilidade de CCR. Outra conclusão importante, perante a heterogeneidade dos estudos analisados, foi a necessidade de novos estudos epidemiológicos em diferentes regiões do mundo para confirmar essa associação.

O Brasil carece de estudos que descrevam a prevalência da infecção pelo VHC em pacientes com CCR.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL:

Avaliar a prevalência de infecção pelo VHC nos pacientes com carcinoma de células renais.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Descrever as características demográficas e clínicas dos pacientes com carcinoma de células renais.
2. Descrever a prevalência de infecção pelo VHC em pacientes com carcinoma de células renais de acordo com características epidemiológicas, demográficas e clínicas.

MATERIAIS E MÉTODOS

DELINEAMENTO DO ESTUDO:

Estudo transversal com coleta retrospectiva de dados.

CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE:

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos atendidos no Serviço de Urologia do Hospital do Câncer I / Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro, com diagnóstico confirmado por exame histopatológico de CCR. A população foi identificada a partir do registro hospitalar de câncer (RHC) e do sistema informatizado de prontuários eletrônicos do INCA.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Foram excluídos os pacientes que não realizaram teste sorológico para a infecção pelo VHC.

COLETA DOS DADOS (FONTES E INSTRUMENTOS):

Foram avaliadas as características sócio-demográficas, patológicas e clínicas no momento da entrada do paciente na instituição.

DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS

- **Idade no momento do diagnóstico:** Obtida pela subtração da data de nascimento completa da data de diagnóstico do câncer da, computada em anos. 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 da pele:** Referente aos dados de identificação conforme atributos adotados pelo IBGE que classificam a raça/cor nas seguintes categorias: branca,

preta, amarela, parda e indígena.

- **Escolaridade:** Referente à escolaridade do paciente na abertura da matrícula. Foi classificada em ≤ 8 anos de estudo e > 8 anos de estudo.
- **Consumo de álcool:** Refere-se à história de consumo de bebida alcoólica. As categorias disponíveis são: nunca consumiu, consumidor e ex consumidor.
- **Consumo de Tabaco:** Refere-se ao uso do tabaco. As categorias disponíveis são: nunca consumiu, consumidor e ex consumidor.
- **Ano do Diagnóstico:** Refere-se ao ano em que o tumor foi diagnosticado. Foi estratificado nos seguintes períodos: 2000-2005, 2006-2011 e 2012-2017.
- **Tipo Histológico:** Refere-se à morfologia do tumor. Foi utilizada a Classificação Internacional de Doenças para Oncologia (CID-O) que permite a codificação da morfologia do tumor. Os tumores foram classificados em: células claras, carcinoma de células renais sem outra especificação (SOE) ou outra histologia.
- **Estadiamento clínico:** Referente à avaliação da extensão da neoplasia maligna antes do início do tratamento, para planejamento terapêutico, conforme a Classificação de Tumores Malignos TNM. Foi considerando doença inicial para os estádios 0 a II e doença avançada para os estádios III e IV.
- **Infecção pelo vírus da hepatite C (VHC):** A infecção pelo VHC 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 VHC quando o teste ELISA foi positivo. Os exames para VHC 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. Somente foram considerados exames realizados no local do estudo.
- **Data do diagnóstico de câncer:** Foi considerada a data da confirmação anatomopatológica.
- **Tipo histológico do câncer renal:** Referente à caracterização da estrutura celular do tumor (morfologia do tumor) por meio de exame microscópico.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

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. 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 foram coletados apenas dados retrospectivos dos prontuários hospitalares.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 842 pacientes com câncer renal. Destes, 170 (20,2%) realizaram sorologia para VHC, sendo incluídos na análise de prevalência de infecção pelo VHC. A Figura 1 detalha os pacientes incluídos e excluídos no estudo. A fim de certificar que os pacientes excluídos não diferiam dos incluídos, os dois grupos foram comparados quanto às variáveis disponíveis, conforme descrito na **Tabela 1**. Os pacientes não diferiram quanto à média de idade, sexo, cor da pele, escolaridade, consumo de álcool e consumo de tabaco. Entretanto, o número de pacientes com solicitação de sorologia para VHC aumentou de 6 casos entre 2000 e 2005, para 29 casos no período entre 2006 e 2011, e 136 casos entre 2012 e 2017 ($p < 0,001$).

Entre os pacientes incluídos no estudo, houve predominância de pacientes do sexo masculino (53,5%), de cor branca (74,5%), com menos de 8 anos de estudo (58,5%), que nunca consumiram bebida alcoólica (55,8%), fumantes ou ex-fumantes (54,7%) (dados não mostrados).

A prevalência de infecção pelo VHC foi de 4,1% (IC95% 1,7-8,3). A média de idade foi de 59,2 anos ($\pm 11,7$), sendo de 64,4 anos ($\pm 8,2$) entre os pacientes VHC-positivos e de 59,0 anos ($\pm 11,8$) entre os pacientes VHC-negativos, não sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p = 0,231$). A prevalência de infecção pelo VHC não mostrou diferença significativa no que diz respeito à idade, sexo, cor da pele, escolaridade, consumo de álcool, consumo de tabaco e período de estudo ($p > 0,05$) (**Tabela 2**).

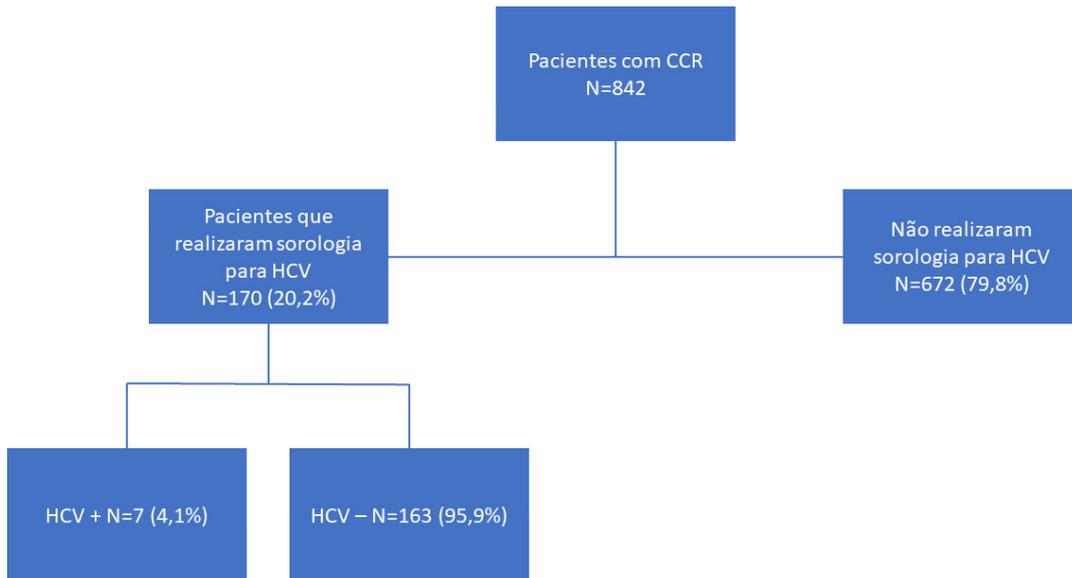


Figura 1: Fluxograma detalhando indivíduos incluídos e excluídos no estudo.

HCV: Vírus da hepatite C; CCR: Carcinoma de Células renais

Variáveis	Incluídos	Excluídos	Valor de p
	N (% na coluna)	N (% na coluna)	
Idade, média (\pm DP)	59,2 (11,7)	58,1 (12,8)	0,281
Sexo, N(%)			0,340
Masculino	91 (53,5)	387 (57,6)	
Feminino	79 (46,5)	285 (42,4)	
Cor da Pele			0,442
Branca	41 (74,5)	347 (69,5)	
Não branca	14 (25,5)	152 (30,5)	
Escolaridade			0,714
\leq 8 anos	31 (58,5)	306 (61,1)	
$>$ 8 anos	22 (41,5)	195 (38,9)	
Consumo de Álcool			
Sim (atual ou ex-consumidor)	23 (44,2)	158 (36,3)	
Nunca	29 (55,8)	277 (63,7)	
Consumo de Tabaco			0,524
Sim (atual ou ex-consumidor)	29 (54,7)	239 (50,1)	
Nunca	24 (45,3)	238 (49,9)	
Período do Diagnóstico			$<$ 0,001
2000-2005	5 (2,9)	232 (34,5)	
2006-2011	29 (17,1)	241 (35,9)	
2012-2017	136 (80,0)	199 (29,6)	
Total	170 (20,2)	672 (79,8)	

Tabela 1: Comparação entre pacientes incluídos e excluídos da pesquisa.

Variáveis	VHC-positivos N (% na linha)	VHC-negativos N (% na linha)	Valor de p
Idade			0,274
< 60 anos	2 (2,3)	84 (97,7)	
≥ 60 anos	5 (6,0)	79 (94,0)	
Sexo, N(%)			0,706
Masculino	3 (3,3)	88 (96,7)	
Feminino	4 (5,1)	75 (94,9)	
Cor da Pele			0,448
Branca	1 (2,4)	40 (97,6)	
Não branca	1 (7,1)	13 (92,9)	
Escolaridade			1,000
≤ 8 anos	1 (3,2)	30 (96,8)	
> 8 anos	1 (4,5)	21 (95,5)	
Consumo de Álcool			1,000
Sim (atual ou ex-consumidor)	1 (4,3)	22 (95,7)	
Nunca	1 (3,4)	28 (96,6)	
Consumo de Tabaco			1,000
Sim (atual ou ex-consumidor)	1 (3,4)	28 (96,6)	
Nunca	1 (4,2)	23 (95,8)	
Tipo Histológico			0,717
Carcinoma de Células Claras	4 (5,6)	68 (94,4)	
Carcinoma de Células Renais, SOE	2 (3,2)	60 (96,8)	
Outra histologia	1 (2,8)	35 (97,2)	
Estadiamento			0,350
Estádios I e II	3 (5,1)	56 (94,9)	
Estádios III e IV	2 (6,9)	27 (93,1)	
Período do Diagnóstico			0,107
2000-2005	1 (20,0)	4 (80,0)	
2006-2011	0 (0)	29 (100,0)	
2012-2017	6 (4,4)	130 (95,6)	
Total	7 (4,1)	163 (95,9)	

Tabela 2: Prevalência de infecção pelo VHC de acordo com as características dos pacientes.

VHC = Vírus da Hepatite C; SOE = sem outra especificação.

DISCUSSÃO

Este estudo de coorte transversal, realizado num país considerado como de baixa prevalência de infecção pelo VHC (1,38%), constatou uma prevalência 3 vezes maior de infecção pelo VHC entre os pacientes com CCR (4,1%). Nos EUA, Gordon et al. descreveram resultados semelhantes, encontrando soroprevalência para VHC nos pacientes com CCR de 4,3%, superior à que é observada naquele país como um todo (cerca de 1,6%) (GORDON et al., 2010). O estudo de Malaguarnera et al., conduzido num centro de geriatria no sul da Itália, observou diferenças estatisticamente significativas na prevalência de anticorpos para o VHC (53%) e na presença do RNA viral (26%) no soro dos pacientes com câncer renal quando comparados com os do grupo controle, estes com resultados de 10% e de 6,6%, respectivamente (MALAGUARNERA et al., 2006).

Mesmo levando em conta que apenas 20,2% dos pacientes com câncer renal tenham realizado sorologia para o VHC na coorte analisada, a comparação com os que não a realizaram mostrou que ambos os grupos não diferiram em relação às variáveis analisadas. Deve ser destacado que o percentual de pacientes com solicitação de sorologia para VHC vem crescendo ao longo do tempo, passando de 2,1% no primeiro período (5 em 237 pacientes entre 2000 e 2005) para 40,6% no período mais recente (136 em 335 pacientes entre 2012 e 2017).

Embora os estudos mostrem que o CCR é mais comum em homens que em mulheres (LJUNGBERG et al., 2011; GORDON et al., 2010; SIEGEL et al., 2011), o presente trabalho não reproduziu esse achado. Considerando os casos incluídos, 53,5% eram do sexo masculino (91 em 170). Valores semelhantes foram observados entre os pacientes excluídos.

Outro aspecto que tem sido ressaltado na literatura científica é que o CCR ocorre predominantemente entre a sexta e a oitava década de vida (SIEGEL et al., 2011; SIEMER et al., 2006; THOMPSON et al., 2008). Neste estudo, quase metade dos pacientes (84 em 170; 49,4%) tinham mais de 60 anos.

Tem sido descrito que cerca de 80% dos casos de CCR são de doença localizada ou regional (SEER, 2013). No presente estudo, quase metade dos casos não tinha estadiamento disponível (82 em 170; 48,2%). Entre os pacientes com

estadiamento conhecido, 67% (59 em 88) encontravam-se nos estágios I e II.

No trabalho de Gordon et al. (2010) e na metanálise de Wijarnpreecha et al. (2016), os casos de CCR que eram VHC-positivos eram mais jovens que os VHC-negativos com CCR. Neste estudo não houve diferença na idade entre os pacientes VHC-positivos e VHC-negativos.

Por outro lado, deve ser notado que, dentre os 7 pacientes VHC-positivos com CCR, 6 eram “*baby boomers*”, isto é, pertenciam à geração considerada de risco aumentado para aquisição do VHC (SMITH et al., 2012).

Este é o primeiro trabalho conduzido no Brasil a estudar a prevalência do VHC nos pacientes com CCR. Apesar da casuística limitada, o achado de uma prevalência cerca de três vezes superior à da população geral do país aponta para a necessidade de realização de novos estudos para corroborar esta informação, bem como também, possivelmente, para consolidar a literatura que associa o VHC ao CCR.

Por fim, devem ser consideradas algumas outras limitações deste estudo. Uma delas foi o fato de não ter sido analisada a presença do VHB e do HIV. Outra limitação importante foi a indisponibilidade de informações sobre possíveis fatores de confundimento que pudessem interferir na prevalência da infecção pelo VHC, como o motivo para a realização da sorologia para o VHC. Embora tenham sido incluídos todos os pacientes com sorologia colhida no período, é possível que a sorologia tenha sido feita em função de acidentes biológicos ou suspeita clínica de doença hepática, não sendo realizada como rotina para esses pacientes. Não obstante, os dados revelaram solicitação crescente de sorologia para o VHC ao longo dos anos estudados.

CONCLUSÃO

1. Foi observada baixa solicitação de sorologia para VHC, fato que vem mudando ao longo do tempo.
2. Foi identificada prevalência 3 vezes maior de infecção pelo VHC entre os pacientes com CCR que na população brasileira.
3. Serão necessários novos estudos realizados no Brasil para que essa prevalência seja ratificada.

PRODUTO DO MESTRADO PROFISSIONAL

1. Elaborar um documento para o serviço de Urologia do INCA com as seguintes sugestões fundamentadas no presente trabalho:
 - A) Adotar critérios de rastreio de VHC nos pacientes com diagnóstico de CCR com vistas a aumentar a solicitação da sorologia nas situações de risco elevado para a infecção
 - B) Encaminhar os pacientes VHC – positivos para acompanhamento, não apenas em face dos resultados bastante satisfatórios das drogas empregadas no tratamento atual desta infecção viral, mas também perante os riscos resultantes de tratamento quimioterápico com agentes capazes de reduzir a imunidade, reativar o vírus e impactar o prognóstico destes pacientes.
 - C) Realização de estudos institucionais visando ratificar a prevalência da infecção pelo VHC nos pacientes com CCR
2. Apresentação do trabalho em congresso.

REFERÊNCIAS

ADAMS, Kenneth F. et al. Body Size and Renal Cell Cancer Incidence in a Large US Cohort Study. *American Journal Of Epidemiology*, [s.l.], v. 168, n. 3, p.268-277, 9 jun. 2008. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwn122>.

AGNELLO, Vincent; CHUNG, Raymond T.; KAPLAN, Lee M.. A Role for Hepatitis C Virus Infection in Type II Cryoglobulinemia. ***New England Journal Of Medicine***, [s.l.], v. 327, n. 21, p.1490-1495, 19 nov. 1992. *New England Journal of Medicine (NEJM/MMS)*. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199211193272104>.

AL-SALEEM, Tahseen et al. The genetics of renal oncocytosis: a possible model for neoplastic progression. ***Cancer Genetics And Cytogenetics***, [s.l.], v. 152, n. 1, p.23-28, jul. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cancergencyto.2003.10.001>.

AMIN, Janaki et al. Cancer incidence in people with hepatitis B or C infection: A large community-based linkage study. ***Journal Of Hepatology***, [s.l.], v. 45, n. 2, p.197-203, ago. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2006.02.014>.

AMIN, Mahul B. Histological variants of urothelial carcinoma: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. ***Modern Pathology***, [s.l.], v. 22, n. 2, p.96-118, 29 maio 2009. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2009.26>.

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.33-40, 2009. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0974-777x.52979>.

ARGANI, Pedram et al. Translocation Carcinomas of the Kidney After Chemotherapy in Childhood. *Journal Of Clinical Oncology*, [s.l.], v. 24, n. 10, p.1529-1534, abr. 2006. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2005.04.4693>.

ARMSTRONG, G L et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. **Ann Intern Med**, S.i, v. 10, n. 144, p.705-706, nov. 2006.

BARBOSA, Genesis de Souza et al. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996–2010). **Cad. Saúde Colet**, S.i, v. 4, n. 20, p.537-540, nov. 2012.

BELLOCCO, R. et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. **Annals Of Oncology**, [s.l.], v. 23, n. 9, p.2235-2244, 7 mar. 2012. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds022>.

BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. (Org.). **Estimativa 2012 – Incidência de Câncer no Brasil**. 2012. Disponível em:

<http://www.inca.gov.br/rbc/n_57/v04/pdf/13_resenha_estimativa2012_incidencia_de_cancer_no_brasil.pdf>. Acesso em: 23 mar. 2018.

BRENNAN, J. F. et al. Acquired Renal Cystic Disease: Implications for the Urologist. **British Journal Of Urology**, [s.l.], v. 67, n. 4, p.342-348, abr. 1991. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410x.1991.tb15158.x>.

BUDAKOĞLU, Burçin et al. Frequency of HCV infection in renal cell carcinoma patients. **Medical Oncology**, [s.l.], v. 29, n. 3, p.1892-1895, 3 abr. 2011. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s12032-011-9928-6>.

CALLE, Eugenia E. et al. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 348, n. 17, p.1625-1638, 24 abr. 2003. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa021423>.

CASTILLO, Inmaculada et al. High prevalence of occult hepatitis C virus infection in patients with primary and secondary glomerular nephropathies. **Kidney**

International, [s.l.], v. 86, n. 3, p.619-624, set. 2014. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.68>.

CHEUNGPASITPORN, W. et al. The risk of kidney cancer in patients with kidney stones: a systematic review and meta-analysis. **Qjm**, [s.l.], v. 108, n. 3, p.205-212, 9 set. 2014. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcu195>.

CHISARI, F V. Cytotoxic T cells and viral hepatitis. **Journal Of Clinical Investigation**, [s.l.], v. 99, n. 7, p.1472-1477, 1 abr. 1997. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci119308>.

CHO, Eunyoung. Prospective Evaluation of Analgesic Use and Risk of Renal Cell Cancer. *Archives Of Internal Medicine*, [s.l.], v. 171, n. 16, p.1487-1490, 12 set. 2011. American Medical Association (AMA).
<http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2011.356>.

CHOW, Wong-ho. Rising Incidence of Renal Cell Cancer in the United States. **Jama**, [s.l.], v. 281, n. 17, p.1628-1630, 5 maio 1999. American Medical Association (AMA).
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.281.17.1628>.

CHOW, Wong-ho; DONG, Linda M.; DEVESA, Susan S.. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. **Nature Reviews Urology**, [s.l.], v. 7, n. 5, p.245-257, maio 2010. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2010.46>.

COLOMBO, M. et al. PREVALENCE OF ANTIBODIES TO HEPATITIS C VIRUS IN ITALIAN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA. **The Lancet**, [s.l.], v. 334, n. 8670, p.1006-1008, out. 1989. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)91016-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(89)91016-7).

CUMBERBATCH, Marcus G. et al. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *European Urology*, [s.l.], v. 70, n. 3, p.458-466, set. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2015.06.042>.

DECASTRO, G. Joel; MCKIERNAN, James M.. Epidemiology, Clinical Staging, and Presentation of Renal Cell Carcinoma. **Urologic Clinics Of North America**, [s.l.], v. 35, n. 4, p.581-592, nov. 2008. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ucl.2008.07.005>.

DELLAVALLE, C T et al. Dietary intake of nitrate and nitrite and risk of renal cell carcinoma in the NIH-AARP Diet and Health Study. **British Journal Of Cancer**, [s.l.], v. 108, n. 1, p.205-212, 20 nov. 2012. Springer Nature.
<http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.522>.

DEUFFIC-BURBAN, S. et al. Estimating the future health burden of chronic hepatitis C and human immunodeficiency virus infections in the United States. **Journal Of Viral Hepatitis**, [s.l.], v. 14, n. 2, p.107-115, fev. 2007. Wiley-Blackwell.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2893.2006.00785.x>.

EDGE, Stephen B.; COMPTON, Carolyn C.. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. **Annals Of Surgical Oncology**, [s.l.], v. 17, n. 6, p.1471-1474, 24 fev. 2010. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-010-0985-4>.

ESCUDIER, Bernard et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 356, n. 2, p.125-134, 11 jan. 2007. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS).
<http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa060655>.

FAYEK, S. et al. Liver Transplantation in the Setting of Extra-Hepatic Malignancy: Two Case Reports. **Transplantation Proceedings**, [s.l.], v. 39, n. 10, p.3512-3514, dez. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2007.09.007>.

FICARRA, Vincenzo et al. The 'Stage, Size, Grade and Necrosis' score is more accurate than the University of California Los Angeles Integrated Staging System for predicting cancer-specific survival in patients with clear cell renal cell carcinoma. **Bju**

International, [s.l.], v. 103, n. 2, p.165-170, jan. 2009. Wiley-Blackwell.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410x.2008.07901.x>.

FIORINO, Sirio. 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.12896-12902, 2015. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i45.12896>.

FONSECA, José Carlos Ferraz da. Histórico das hepatites virais. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s.l.], v. 43, n. 3, p.322-330, jun. 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0037-86822010000300022>.

FUHRMAN, S et al. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. **The America Journal Of Surgical Pathology**, S.i, v. 7, n. 6, p.655-663, out. 1982.

GHANY, Marc G. et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. **Hepatology**, [s.l.], v. 49, n. 4, p.1335-1374, 2 dez. 2008. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.22759>.

GISBERT, Javier P et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis. **Gastroenterology**, [s.l.], v. 125, n. 6, p.1723-1732, dez. 2003. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2003.09.025>.

GONZALEZ, Humberto C. et al. Chronic Hepatitis C Infection as a Risk Factor for Renal Cell Carcinoma. **Digestive Diseases And Sciences**, [s.l.], v. 60, n. 6, p.1820-1824, 17 jan. 2015. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-015-3521-3>.

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>.

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>.

HENG, D. Y. C. et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials. **Annals Of Oncology**, [s.l.], v. 25, n. 1, p.149-154, 19 dez. 2013. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdt492>.

HENG, Daniel Yc et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. **The Lancet Oncology**, [s.l.], v. 14, n. 2, p.141-148, fev. 2013. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(12\)70559-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70559-4).

HIDAYAT, Khemayanto et al. Blood pressure and kidney cancer risk. **Journal Of Hypertension**, [s.l.], v. 35, n. 7, p.1333-1344, jul. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/hjh.0000000000001286>.

HOLLINGSWORTH, John M. et al. Rising Incidence of Small Renal Masses: A Need to Reassess Treatment Effect. **Jnci: Journal of the National Cancer Institute**, [s.l.], v. 98, n. 18, p.1331-1334, 20 set. 2006. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djj362>.

HOUGHTON, Michael et al. Hepatitis C Virus: Structure, Protein Products and Processing of the Polyprotein Precursor. **Current Studies In Hematology And Blood Transfusion**, [s.l.], p.1-11, nov. 1994. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000423264>.

HUTCHINSON, S J. Hepatitis C virus among childbearing women in Scotland: prevalence, deprivation, and diagnosis. **Gut**, [s.l.], v. 53, n. 4, p.593-598, 1 abr. 2004. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/gut.2003.027383>.

JEMAL, A. et al. Cancer Statistics, 2008. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, [s.l.], v. 58, n. 2, p.71-96, 28 jan. 2008. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.3322/ca.2007.0010>.

JOHNSON, Richard J. et al. Membranoproliferative Glomerulonephritis Associated with Hepatitis C Virus Infection. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 328, n. 7, p.465-470, 18 fev. 1993. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199302183280703>.

KABAT, G C et al. A cohort study of reproductive and hormonal factors and renal cell cancer risk in women. **British Journal Of Cancer**, [s.l.], v. 96, n. 5, p.845-849, 20 fev. 2007. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6603629>.

KAMIZA, Abram Bunya et al. Chronic hepatitis infection is associated with extrahepatic cancer development: a nationwide population-based study in Taiwan. **Bmc Cancer**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.327-345, 8 nov. 2016. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-016-2918-5>.

KANE, Christopher J. et al. Renal cell cancer stage migration. **Cancer**, [s.l.], v. 113, n. 1, p.78-83, 1 jul. 2008. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23518>.

KEITH, D S et al. Renal cell carcinoma in autosomal dominant polycystic kidney disease. **J Am Soc Nephrol**, S.i, v. 4, n. 9, p.1661-1669, mar. 1994.

KIM, W. Ray et al. The burden of hepatitis C in the United States. **Hepatology**, [s.l.], v. 36, n. 5, p.30-34, nov. 2002. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2002.36791>.

- KURODA, N et al. Review of renal oncocytoma with focus on clinical and pathobiological aspects. **Histology And Histopathology**, [s.l.], n. 18, p.935-942, 10 jul. 2003. Sercrisma International s.l.. <http://dx.doi.org/10.14670/HH-18.935>.
- LAMB, Gavin W.a. et al. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy—natural history, complications, and outcome. **Urology**, [s.l.], v. 64, n. 5, p.909-913, nov. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2004.05.039>.
- LEE, J. E. et al. Alcohol Intake and Renal Cell Cancer in a Pooled Analysis of 12 Prospective Studies. **Jnci Journal Of The National Cancer Institute**, [s.l.], v. 99, n. 10, p.801-810, 15 maio 2007. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djk181>.
- LEE, Mei-hsuan et al. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. **World Journal Of Gastroenterology**, S.i, v. 20, n. 28, p.9270-9280, 28 jul. 2014.
- LEMON, Stanley M.; MCGIVERN, David R.. Is Hepatitis C Virus Carcinogenic? **Gastroenterology**, [s.l.], v. 142, n. 6, p.1274-1278, maio 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.01.045>.
- LEW, J Q et al. Alcohol consumption and risk of renal cell cancer: the NIH-AARP diet and health study. **British Journal Of Cancer**, [s.l.], v. 104, n. 3, p.537-541, 18 jan. 2011. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6606089>.
- LIU, Qingyan et al. Renal Medullary Carcinoma. **The American Journal Of Surgical Pathology**, [s.l.], v. 37, n. 3, p.368-374, mar. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/pas.0b013e3182770406>.
- LJUNGBERG, Börje et al. The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. **European Urology**, [s.l.], v. 60, n. 4, p.615-621, out. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2011.06.049>.

LOPEZ-BELTRAN, Antonio et al. 2004 WHO Classification of the Renal Tumors of the Adults. **European Urology**, [s.l.], v. 49, n. 5, p.798-805, maio 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2005.11.035>.

LUKKONEN, et al. Tumor-associated trypsin inhibitor in normal and malignant renal tissue and in serum of renal-cell carcinoma patients. **International Journal Of Cancer**, S.i, v. 4, n. 83, p.486-490, nov. 1999.

MALAGUARNERA, Mariano et al. Hepatitis C virus in elderly cancer patients. **European Journal Of Internal Medicine**, [s.l.], v. 17, n. 5, p.325-329, ago. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2006.02.004>.

MANDEL, J S et al. International renal-cell cancer study. IV. Occupation. **International Journal Of Cancer**, S.i, v. 5, n. 69, p.601-605, 29 maio 1995.

MARUMO, Ken et al. Prevalence of renal cell carcinoma: A nation-wide survey in Japan, 2002. **International Journal Of Urology**, [s.l.], v. 14, n. 6, p.479-482, jun. 2007. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1442-2042.2007.01739.x>.

MASO, L. dal; FRANCESCHI, S.. Hepatitis C Virus and Risk of Lymphoma and Other Lymphoid Neoplasms: A Meta-analysis of Epidemiologic Studies. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, [s.l.], v. 15, n. 11, p.2078-2085, 20 out. 2006. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.epi-06-0308>.

MCCLENNAN, B L et al. The imaging evaluation of renal cell carcinoma: diagnosis and staging. **Radiologic Clinic Of North America**, S.i, v. 1, n. 32, p.55-69, jan. 1994.

MICCO, Biagio di et al. HCV and renal cell carcinoma: A new insight between HCV and oncogenesis? Report of five cases. **Experimental Oncology**, S.i, v. 5, n. 8, p.77-78, mar. 2003.

MORALES, Jose M.; KAMAR, N.; ROSTAING, L.. Hepatitis C and Renal Disease: Epidemiology, Diagnosis, Pathogenesis and Therapy. **Hepatitis C In Renal Disease, Hemodialysis And Transplantation**, [s.l.], p.10-23, 2012. KARGER.
<http://dx.doi.org/10.1159/000333772>.

MORRA, Mn et al. Renal oncocytoma: a review of histogenesis, histopathology, diagnosis and treatment. **The Journal Of Urology**, S.i, v. 1, n. 2, p.295-302, ago. 1993.

MOTZER, Robert J. et al. Overall Survival in Renal-Cell Carcinoma with Pazopanib versus Sunitinib. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 370, n. 18, p.1769-1770, maio 2014. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS).
<http://dx.doi.org/10.1056/nejmc1400731>.

MOTZER, Robert J. et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 369, n. 8, p.722-731, 22 ago. 2013. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS).
<http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1303989>.

MOTZER, Robert J. et al. Survival and Prognostic Stratification of 670 Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. **Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 17, n. 8, p.2530-2530, ago. 1999. American Society of Clinical Oncology (ASCO).
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.1999.17.8.2530>.

MOYER, Virginia A.. Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. **Annals Of Internal Medicine**, [s.l.], v. 159, n. 5, p.349-351, 3 set. 2013. American College of Physicians.
<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-159-5-201309030-00672>.

NOVARA, Giacomo et al. Grading Systems in Renal Cell Carcinoma. **The Journal Of Urology**, [s.l.], v. 177, n. 2, p.430-436, fev. 2007. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2006.09.034>.

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>.

PATARD, Jean-jacques et al. Prognostic Value of Histologic Subtypes in Renal Cell Carcinoma: A Multicenter Experience. **Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 23, n. 12, p.2763-2771, 20 abr. 2005. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2005.07.055>.

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.327-342, 1 fev. 2013. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-60>.

PISCHON, Tobias et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *International Journal Of Cancer*, [s.l.], v. 118, n. 3, p.728-738, 10 ago. 2005. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.21398>.

PLUMMER, Martyn et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. **The Lancet Global Health**, [s.l.], v. 4, n. 9, p.609-616, set. 2016. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x\(16\)30143-7](http://dx.doi.org/10.1016/s2214-109x(16)30143-7).

POWLES, Thomas et al. Updated European Association of Urology Guidelines: Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal

Cancer. **European Urology**, [s.l.], v. 73, n. 3, p.311-315, mar. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2017.11.016>.

PRANDO, Adilson; PRANDO, Decio; PRANDO, Patricia. Renal Cell Carcinoma: Unusual Imaging Manifestations. **Radiographics**, [s.l.], v. 26, n. 1, p.233-244, jan. 2006. Radiological Society of North America (RSNA). <http://dx.doi.org/10.1148/rg.261055060>.

QADWAI, Saad et al. Hepatitis C Virus and Nonliver Solid Cancers: Is There an Association between HCV and Cancers of the Pancreas, Thyroid, Kidney, Oral Cavity, Breast, Lung, and Gastrointestinal Tract?. **Gastroenterology Research And Practice**, [s.l.], v. 2017, p.1-11, 2017. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/8349150>.

RIOUX-LECLERCQ, Nathalie et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. **Cancer**, [s.l.], v. 109, n. 5, p.868-874, 2007. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.22463>.

SANSONNO, D et al. Hepatitis C virus-related proteins in kidney tissue from hepatitis C virus-infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. **Hepatology**, [s.l.], v. 25, n. 5, p.1237-1244, maio 1997. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.510250529>.

SANSONNO, D. et al. Hepatitis C virus RNA and core protein in kidney glomerular and tubular structures isolated with laser capture microdissection. **Clinical And Experimental Immunology**, [s.l.], v. 140, n. 3, p.498-506, jun. 2005. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02778.x>.

SCHLOMER, Bruce et al. Pathological Features of Renal Neoplasms Classified by Size and Symptomatology. **The Journal Of Urology**, [s.l.], v. 176, n. 4, p.1317-1320, out. 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2006.06.005>.

SCHÖLLKOPF, Claudia et al. Hepatitis C infection and risk of malignant lymphoma. **International Journal Of Cancer**, [s.l.], v. 122, n. 8, p.1885-1890, 12 fev. 2008. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.23416>.

SEER (Org.). **Cancer Stat Facts: Kidney and Renal Pelvis Cancer**. 2013. Disponível em: <<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>>. Acesso em: 23 mar. 2018.

SENGUPTA, Shomik et al. Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. **Cancer**, [s.l.], v. 104, n. 3, p.511-520, 2005. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.21206>.

SETIAWAN, V. W. et al. Risk Factors for Renal Cell Cancer: The Multiethnic Cohort. **American Journal Of Epidemiology**, [s.l.], v. 166, n. 8, p.932-940, 28 ago. 2007. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwm170>.

SHETTY, Guruprasad S. et al. Synchronous Hepatocellular Carcinoma with Renal Cell Carcinoma: A Case Report and Review of Literature of Multiple Synchronous Primary Malignancies. **Indian Journal Of Surgery**, [s.l.], v. 75, n. 1, p.290-292, 8 jul. 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s12262-012-0684-4>.

SIEGEL, Rebecca et al. Cancer statistics, 2011. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, [s.l.], v. 61, n. 4, p.212-236, 17 jun. 2011. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.20121>.

SIEGEL, Rebecca L.; MILLER, Kimberly D.; JEMAL, Ahmedin. Cancer statistics, 2018. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, [s.l.], v. 68, n. 1, p.7-30, jan. 2018. American Cancer Society. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21442>.

SIEMER, S. et al. Outcome of Renal Tumors in Young Adults. **The Journal Of Urology**, [s.l.], v. 175, n. 4, p.1240-1244, abr. 2006. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(05\)00696-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(05)00696-8).

SIMMONDS, Peter et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, [s.l.], v. 42, n. 4, p.962-973, 2005. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.20819>.

SMITH, Bd et al. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. **Mmwr Recomm Rep**, S.i, p.1-32, 17 ago. 2012.

SMITH, Donald B. et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource. **Hepatology**, [s.l.], v. 59, n. 1, p.318-327, 20 dez. 2013. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.26744>.

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>.

SROCZYNSKI, G. et al. Long-term effectiveness and cost-effectiveness of screening for Hepatitis C virus infection. **The European Journal Of Public Health**, [s.l.], v. 19, n. 3, p.245-253, 5 fev. 2009. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckp001>.

SUPPIAH, Revathi et al. Thrombocytosis as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. **Cancer**, [s.l.], v. 107, n. 8, p.1793-1800, 2006. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.22237>.

THOMPSON, R. Houston et al. Renal Cell Carcinoma in Young and Old Patients—Is There a Difference? **The Journal Of Urology**, [s.l.], v. 180, n. 4, p.1262-1266, out. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2008.06.037>.

TROUNG, L D et al. Renal neoplasm in acquired cystic kidney disease. **America Journal Of Kidney Disease**, S.i, v. 1, n. 6, p.1-12, jul. 1995.

TSIVIAN, Matvey et al. Cigarette Smoking Is Associated With Advanced Renal Cell Carcinoma. **Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 29, n. 15, p.2027-2031, 20 maio 2011. American Society of Clinical Oncology (ASCO).
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2010.30.9484>.

TSUI, Judith I.. Association of Hepatitis C Seropositivity With Increased Risk for Developing End-stage Renal Disease. **Archives Of Internal Medicine**, [s.l.], v. 167, n. 12, p.1271-1275, 25 jun. 2007. American Medical Association (AMA).
<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.167.12.1271>.

TSUI, K H et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. **The Journal Of Urology**, S.i, v. 4, n. 163, p.1090-1095, abr. 2000.

VOGELZANG, Nicholas J. et al. RADIATION INDUCED RENAL CELL CANCER: A REPORT OF 4 CASES AND REVIEW OF THE LITERATURE. **The Journal Of Urology**, [s.l.], v. 160, n. 6, p.1987-1990, dez. 1998. Elsevier BV.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347\(01\)62221-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0022-5347(01)62221-3).

WHO (Org.). Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. **Journal Of Viral Hepatitis**, S.i, v. 6, n. 1, p.35-47, jan. 1999.

WIJARNPREECHA, Karn et al. Hepatitis C infection and renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. **World Journal Of Gastrointestinal Pathophysiology**, [s.l.], v. 7, n. 4, p.314-320, 2016. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.4291/wjgp.v7.i4.314>.

WIKLUND, Fredrik et al. Risk of Bilateral Renal Cell Cancer. **Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 27, n. 23, p.3737-3741, 10 ago. 2009. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2008.20.6524>.

WILSON, Carmen L. et al. Renal Carcinoma After Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. **Jnci: Journal of the National Cancer Institute**, [s.l.], v. 105, n. 7, p.504-508, 19 mar. 2013. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djt014>.

WIWANITKIT, Viroj. Renal cell carcinoma and hepatitis C virus infection: Is there any cause-outcome relationship?. **Journal Of Cancer Research And Therapeutics**, [s.l.], v. 7, n. 2, p.226-230, 2011. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/0973-1482.82931>.

ZISMAN, Amnon et al. Improved Prognostication of Renal Cell Carcinoma Using an Integrated Staging System. **Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 19, n. 6, p.1649-1657, 15 mar. 2001. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2001.19.6.1649>.

ZNAOR, Ariana et al. International Variations and Trends in Renal Cell Carcinoma Incidence and Mortality. **European Urology**, [s.l.], v. 67, n. 3, p.519-530, mar. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.002>.

ZUCCHETTO, et al. History of treated hypertension and diabetes mellitus and risk of renal cell cancer. **Annals Of Oncology**, [s.l.], v. 18, n. 3, p.596-600, 2 nov. 2006. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdl438>