

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO

Lourimar José de Moraes

**CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS DE PRÓSTATAS DE
INDIVÍDUOS NECROPSIADOS INFECTADOS COM O VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

UBERABA

2020

LOURIMAR JOSÉ DE MORAIS

**Características Patológicas de Próstatas de Indivíduos Necropsiados
Infectados com o Vírus da Imunodeficiência Humana**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração “Patologia Humana” da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito parcial para a obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Lenaldo Branco Rocha

Coorientadora: Prof.^a Dr^a Maria Laura Pinto Rodrigues

UBERABA

2020

**Catálogo na fonte: Biblioteca da Universidade Federal do
Triângulo Mineiro**

M825c Morais, Lourimar José de
Características patológicas em próstatas em indivíduos
necropsiados e infectados com o vírus da imunodeficiência /
Lourimar José de Morais. -- 2020.
122 f. il.: fig., graf., tab.

Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Fe-
deral do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG, 2020
Orientador: Prof. Dr. Lenaldo Branco Rocha
Coorientadora: Profa. Dra. Maria Laura Pinto Rodrigues

1. Doenças da Próstata. 2. Neoplasia da Próstata. 3. Infiltrado
Inflamatório. 4. Atrofia. 5. Vírus da Imunodeficiência Humana.
6. Necropsia. I. Rocha, Leonardo Brando. II. Rodrigues, Maria Laura
Pinto. III. Universidade Federal do Triângulo Mineiro. IV. Título.

CDU 616.98:578.828HIV

Amanda Franzão R. Silva
CRB-6/3461

Lourimar José De Morais

**CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS DE PRÓSTATAS DE HOMENS
NECROPSIADOS INFECTADOS COM O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA
HUMANA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração “Patologia Humana” da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, como requisito para a obtenção do Título de Doutor em Ciências da Saúde.

BANCA EXAMINADORA

Profª Drª Camila Souza de Oliveira Guimarães

Profª Adjunta do Departamento de Ciências da Saúde
UNIVERSIDADE FEDERAL DE LAVRAS - UFLA

Profª Drª Renata Calciolari Rossi

Professora, do Departamento de Patologia
UNIVERSIDADE DO OESTE PAULISTA - UNOESTE

Profª Drª Adilha Misson Rua Michetti

Professora Associada, do Instituto de Ciência da Saúde
UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO – UFTM

Prof Dr Vicente de Paula Antunes Teixeira

Professor Titular, do Instituto de Ciência Biológicas e Naturais,
UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO – UFTM

Prof Dr Lenaldo Branco Rocha- Orientador

Professor Associado do Instituto de Ciência Biológicas e Naturais,
UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO – UFTM

Dedicatória

Aos Meus Pais (in Memoriam)

Dedico este trabalho aos meus pais,

José Soares de Moraes e

Joana Maria de Moraes (in memoriam).

Eles fizeram de cada dia de suas vidas,

uma luta para que eu pudesse receber

uma formação mais completa que a que tiveram.

*Sem o amor irrestrito dos quais eu jamais teria sonhado
chegar neste dia de hoje, tudo que sou, devo a vocês*

Com certeza, compartilham esse momento comigo.

A saudade é grande. . .

Agradecimientos

À Deus

*Acima de tudo e de todas as coisas...
pela minha existência e escolha dos meus objetivos,
pela força nos momentos difíceis...
Em cada momento de dúvida, nas noites de insônia, e manhãs de
cansaço...
Nos momentos em que abrandava meu coração e me acalmava,
E assim tinha forças para seguir muito além do que era capaz de
imaginar,
Minha força, meu amparo, minha luz, meu guia.*

Ao meu Orientador

Prof. Lenaldo Branco Rocha
que prontamente aceitou meu Convite
e foi o norteador dos meus passos
nesta caminhada científica, com certeza
muito frutífera Pela colaboração
direta e eficiente, experiência,
incentivo e paciência dedicados durante
meu processo de amadurecimento acadêmico,
sem o seu apoio não seria possível
realizar este trabalho...

A minha Coorientadora

Prof.^a Maria Laura Rodrigues...

pela sua confiança, ao ter acreditado em mim, sua paciência com minha rotina conturbada, amizade e sua contribuição para me tornar um melhor profissional. Pela maneira amigável e simples com que durante esses anos todos, me apoiou, me ensinou e me guiou para uma Formação Humana, científica e agora Docente... Muito obrigado, além da amizade e companheirismo seus ensinamentos ficarão para sempre...

Ao Professor Vicente

Prof. Vicente de Paula Antunes Teixeira...

*Sempre presente, pelo seu interesse científico e abertura para
novas ideias, forte incentivo e apoio diante das minhas
limitações, idealizador do projeto e disponibilizou grande
parte do material necessário para esta pesquisa...*

Estou muito agradecido.

Aos Professores e Patologistas

*Ao Prof. Xavier Emilio Lazo Chica,
Por todos os ensinamentos, excelente apoio estatístico e
logístico, que auxiliou na
análise dos dados. Dando-nos todo o suporte necessário para o
desenvolvimento deste trabalho.
Colaboração eficiente e precisa, sua ajuda foi
muito importante para este trabalho...*

*Ao Patologista e amigo Dr. João Carlos Saldanha, cuja
paciência e dedicação para o árduo e penoso trabalho de
analisar todo o vasto material macro e microscópico permitiu,
em tempo hábil, concluir esta pesquisa.*

*A minha amiga, Profa. Maria Luísa Reis Monteiro, pelo seu
conhecimento e boa vontade em sanar dúvidas durante o
desenvolvimento desta pesquisa.*

*Aos pacientes "ocultos" e seus familiares, que acreditando em
nós e na ciência médica aceitaram participar desta pesquisa,
disponibilizando seus dados e seus órgãos.*

A Minha Família

Aos meus irmãos, Ana Cristina, Mídeusmar,

Mário Lucío, Luís Henrique, Rosângela,

José Eurípedes,

*Aos meus sobrinhos Ricardo (Luciana), Jéssica, Mário
Júnior (Juliana), Dayanne (Marlon), Amanda (Jean) e Ana*

Laura e sobrinhos netos, Deivid, valentina e Luísa...

Aos meus cunhados Marcío e Toninho e as cunhadas

Regina, e Luzia ...

*Em especial agradeço à minha irmã Ana Maria, por
ter me incentivado a realizar essa nova jornada, seu apoio
nas horas difícil foi fundamental...*

*A toda a minha grande família "MORAIS" que sempre
estive comigo em todas as situações e momentos de ausência,
me entendendo e me apoiando, melhor ambiente de amizade
e descontração...*

Vocês todos são muito importante para mim...

Vocês são a minha família...

A Disciplina de Patologia Geral

*Aos meus amigos com os quais convivo
diariamente, Aloísio, Crislaine, Maria Helena, Lílíane,
Vandair, Alberto, Mara Lucía, Edson, Roberta e Laura Pena.
O meu muito obrigado...*

*À Dr^a Marlene Reis, que algumas vezes me
convenceu a continuar os estudos, mostrando-me a nobre
função da pesquisa, sempre me induzindo a pensar
criticamente... obrigado.*

Aos Amigos da Pós Graduação

Agradeço imensamente Ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde por me oferecer mais essa oportunidade de melhorar como profissional e pesquisador, em especial à Professora Juliana Reis Machado e os servidores,

Tuane e André...

E, toda a colaboração dos pós graduandos que juntos durante todo esse tempo travamos um objetivo na busca da colaboração mútua que cada um podia oferecer dentro de cada área do conhecimento....

Aos Amigos da Disciplina de Farmacologia

Aos meus queridos amigos,

*Beatriz Gerolín, Douglas Cobo, Januário Barbosa e Lucas
Marega que são os meus grandes companheiros nos momentos
de descontração;
Que entenderam meus desabaços nos momentos em que
me dedicava a esse trabalho.....*

Aos Professores,

*Beatriz Murta, Karina Devienne, Patrícia Zanier e Valter
Marques, pela amizade...*

Aos Amigos da Patologia Cirúrgica e Especial

*Agradeço a todos os amigos e funcionários
da Patologia Cirúrgica, e Disciplina
de Patologia Especial...
os Professores,
João Saldanha, Renata Etchebehere,
Adilha Misson, Lucinada Calheiros,
Helenice Gobbi, Sheila Adad,
Antônio Menezes... pelo apoio, amizade e colaboração
neste trabalho...*

À Banca Examinadora da Qualificação

Meus respeitosos agradecimentos pela contribuição da banca examinadora da qualificação desta pesquisa, a Prof^a. Dr^a. Renata M. Etchebehere, pelas brilhantes e relevantes considerações que guiaram a confecção final deste trabalho, espero ter seguido a contento e também a Prof. Dra. Juliana Reis machado e Silva cujas observações foram igualmente imprescindíveis, tais agradecimentos se estendem ao Prof. Dr. Vicente de Paula Antunes Teixeira, pelos conselhos, sugestões e interesse em contribuir com o desenvolvimento deste trabalho.

Aos Meus Parentes e Amigos

*Alaor, Valdir, Kelly, Andiara, Tia Neria, Driely,
Nayara, Gustavo, Ronaldo Rocha, Leonardo, Ricardo,
Bernardo, Ronaldo Adriano, Valdenice, Hércules e todos os
amigos dos nossos amigos pela compreensão nas ausências
necessárias para esta conquista...*

*Aos meus amigos do Rio de Janeiro, sintam-se
abraçados, por mais esta conquista, em especial o meu amigo
Rafael Navet, que esteve sempre presente nas etapas deste
trabalho...Enfim eu, eu agradeço pelo apoio e especialmente
pela amizade dedicada...*

*A Maria T. Andrade,
Minha grande companheira e amiga,
que me ouviu e deu força e carinho nos momentos
difíceis, muito obrigado...*

*Por fim, agradeço em especial a todos aqueles que me apoiaram
incondicionalmente de forma direta ou indiretamente e
contribuíram para o meu crescimento, acreditaram em mim e
neste trabalho na formação dos meus ideais..*

"Se quer ver algo feito,
Peça a alguém que não tenha tempo...
Para se certificar de que isso não ficará feito,
Peça a alguém com tempo...

A primeira pessoa não tem tempo
Porque faz tudo que lhe dizem para fazer...
A segunda tem tempo
Porque não faz nada do que lhe pedem".

(Provérbio Japonês)

O presente trabalho foi realizado no Laboratório e Disciplina de Patologia Geral e também na Disciplina de Biologia Celular da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Instituto de Ciências Biológicas e Naturais da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, com o apoio financeiro do curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFTM e das seguintes instituições: CAPES-PNPD, CAPES, FUNEPU E FAPEMIG.

Resumo

RESUMO

Na literatura existe pouca informação a respeito da incidência de alterações prostáticas entre homens HIV positivos. A partir desta perspectiva e partindo do pressuposto que diversas doenças ocorrem mais frequentemente nestes indivíduos, identificamos os tipos de afecções que acometem a próstata, sua incidência e possível relação com dados demográficos. Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo e quantitativo, realizado em indivíduos necropsiados no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), no período de 1995 a 2016 (aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFTM). Foram incluídos neste estudo pacientes do gênero masculino, com ou sem infecção pelo HIV, com idade mínima de 18 anos, com laudos de necropsia completamente preenchidos e próstatas em condição de análise. Os dados obtidos foram analisados utilizando estatística descritiva. Noventa e quatro pacientes foram incluídos neste trabalho, sendo 43 pacientes HIV+ e 51 pacientes HIV-. Exame histopatológico das próstatas foi realizado por patologista, em estudo cego. Os principais achados foram câncer de próstata, hiperplasia benigna da próstata (HBP), infiltrado inflamatório e atrofia. No grupo HIV+, a média da idade destes homens foi de 39 (23-67) anos enquanto no grupo HIV-, a média foi de 56 (25-80) anos, sendo esta diferença altamente significativa ($p < 0,0001$). Foram diagnosticados com câncer de próstata 5 (11,63%) pacientes no grupo HIV+ e 14 (27,45%) pacientes no grupo HIV- (Teste Exato de Fisher; $p > 0,05$). A HBP foi observada em 11 (25,58%) pacientes HIV+ e em 18 (35,29%) pacientes HIV- ($p > 0,05$). Infiltrado inflamatório foi observado nas próstatas de 19 (44,19%) pacientes HIV+ e 25 (49,02%) pacientes HIV- ($p > 0,05$). Atrofia prostática foi evidenciada em 14 (32,56%) pacientes do grupo HIV+ e em 8 (15,69%) do grupo HIV- ($p > 0,05$). A idade média dos pacientes HIV+ com HBP e HIV- com HBP foi, respectivamente, $36,18 \pm 2,97$ e $52,11 \pm 3,58$ anos, sendo esta diferença altamente significativa ($p < 0,01$). Os achados histopatológicos mais frequentes no grupo HIV+ foram a presença de infiltrado inflamatório e de atrofia prostática. Não existiu associação entre câncer de próstata, HBP, presença de infiltrado inflamatório e de atrofia com a infecção pelo HIV. Pacientes HIV+ desenvolveram HBP mais precocemente que os HIV-.

Palavras -chave: Neoplasia, próstata, infiltrado inflamatório, atrofia, HIV, necropsia

Abstract

ABSTRACT

There is little information in the literature regarding the incidence of prostatic changes among HIV-positive men. From this perspective and assuming that several diseases happen more frequently in these individuals, we identified the types of conditions that affect the prostate, its incidence and possible relationship with demographic data. This is a retrospective, descriptive and quantitative study, performed on necropsied individuals at the Hospital de Clínicas of the Federal University of Triângulo Mineiro (UFTM), from 1995 to 2016 (approved by the UFTM Research Ethics Committee for Human Studies). This study included male patients, with or without HIV infection, with a minimum age of 18 years, with autopsy reports completely filled and prostates in analysis condition. The data obtained were analyzed using descriptive statistics. Ninety-four patients were included in this study, 43 HIV+ patients and 51 HIV- patients. Histopathological examination of the prostates was performed by a blinded pathologist. The main findings were prostate cancer, benign prostatic hyperplasia (BPH), inflammatory infiltrate and atrophy. In the HIV+ group, the average age was 39 (23-67) years while in the HIV- group it was 56 (25-80) years, a highly significant difference ($p < 0.0001$). Five (11.63%) patients in the HIV+ group and 14 (27.45%) patients from the HIV- group were diagnosed with prostate cancer (Fisher's Exact Test; $p > 0.05$). BPH was observed in 11 (25.58%) HIV+ patients and in 18 (35.29%) HIV- patients ($p > 0.05$). Inflammatory infiltrate was observed in the prostates of 19 (44.19%) HIV+ patients and 25 (49.02%) HIV- patients ($p > 0.05$). Prostatic atrophy was observed in 14 (32.56%) patients in the HIV+ group and in 8 (15.69%) in the HIV- group ($p > 0.05$). The average age of HIV+ patients with BPH and HIV- with BPH was, respectively, 36.18 ± 2.97 and 52.11 ± 3.58 years, this difference being highly significant ($p < 0.01$). The most frequent histopathological findings in the HIV+ group were the presence of inflammatory infiltrate and prostatic atrophy. There was no association between prostate cancer, BPH, presence of inflammatory infiltrate and atrophy with HIV infection. HIV+ patients developed BPH earlier than HIV-.

Keywords: Neoplasia, prostate, inflammatory infiltrate, atrophy, Aids, necropsy

Lista de Ilustrações

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Próstata com vesículas seminais e ductos seminais, vistos em corte transversal e frontal.....	43
Figura 2	Representação esquemática da anatomia funcional da próstata normal, descrita por McNea, 1981 e Adaptada por Nelson WG, et al, 2014	44
Figura 3	Arranjo concêntrico das glândulas prostáticas em corte transversal adaptada de Gooch, 2011	46
Figura 4	Ilustração dos constituintes do epitélio prostático normal adaptada de W. G. Nelson et al., 2014	47
Figura 5	A testosterona (T) difunde-se para a célula epitelial da próstata e do estroma, Na célula de estroma, a maioria da T é convertida em DHT, que pode atuar de um modo autócrino na célula estromal ou de uma forma parácrina por difusão para as células epiteliais próximas. adaptado a partir de Roehrborn, 2008	48
Figura 6	Ilustração do equilíbrio entre estimuladores de crescimento e fatores inibitórios envolvidos na homeostasia celular na glândula prostática normal e a alteração desse equilíbrio (crescimento celular versus apoptose) originando a Hiperplasia prostática, adaptado a partir de Roehrborn, 2008	49
Figura 7	Imagem mostrando a comparação entre uma próstata normal e outra aumentada(HBP) NETTER, 2000	51

Figura 8	O potencial papel da inflamação na patogênese da PIA como lesão precursora do adenocarcinoma da próstata, adaptada de W. G. Nelson et al., 2014.....	55
Figura 9	Representação esquemática da coleta de fragmentos de peça de prostatectomia radical. Adaptada de Surgical Pathology Deissection na illustrated guide, William H Westra et al 2ª ed. P-173.....	71
Figura 10	Coleta de fragmentos de próstata de acordo com o protocolo de serviços da Patologia – USP - SERPAT	
Figura 11	A) Morfometria do infiltrado inflamatório prostático. Os asteriscos indicam os 13 campos que não foram analisados evitando sobreposição. Cada área tinha uma distância de 28,64µm no eixo X e 21,34µm no eixo Y. Essa área correspondia a 61117,76µm ² . (H.E. 10x); B) Área do requadro em maior aumento de A mostrando o contorno da área de um infiltrado inflamatório. (H.E. 20x)	74
Figura 12	Distribuição dos casos total de necropsias realizadas por ano, pela Disciplina de Patologia Geral, no HC-UFTM, no período de 1995 a 2016	77
Figura 13	A) Distribuição Necropsias realizadas por ano, incluídas neste estudo, no HC-UFTM, no período de 1995 a 2016. Em A , número total de necropsias. Em B - necropsias realizadas do grupo HIV positivo . Em C necropsias	
Figura 14	Percentual de doenças infecciosas, não infecciosas e malignidades em indivíduos necropsiados no período de 2005 a 2016, no HC-UFTM. Em A), pacientes do grupo HIV(+). Óbitos por “Doenças infecciosas” (n=40/43), por “Doenças não-infecciosas” (n=2/43) e por “Malignidades” (n=1/43). Em B), pacientes do grupo HIV(-). Óbitos por “Doenças infecciosas” (n=22/51), por “Doenças não-infecciosas” (n=22/51) e por “Malignidades” (n=7/51).	83

- Figura 15 Número de pacientes que foram a óbito por “doenças infecciosas”, “doenças não-infecciosas” e “malignidades” nos grupos HIV(+) e HIV(-). Em **A**, o número de óbitos por “doenças infecciosas” foi significativamente maior no grupo HIV(+) (**P<0.0001; teste do Qui-quadrado com correção de Yates). Na figura **B**, o número de óbitos por “doenças não-infecciosas” foi significativamente maior no grupo HIV(-) (**P=0,0007; teste do Qui-quadrado com correção de Yates). Na figura **C**, não existiram diferenças no número de óbitos por “malignidades” nos grupos HIV(+) e HIV(-) (P=0,1091; teste do Qui-quadrado com correção de Yates).....85
- Figura 16 Idade média dos indivíduos dos grupos HIV(+) e HIV(-) necropsiados no HCUFTM, no período de 1995-2016. Grupo HIV(+): média de 39,0(±1 ,7) anos; n= 43. Grupo HIV(-): média de 55,5(±2,0) anos; n=51. ** P<0.0001, teste “t” de Student.....86
- Figura 17 Alterações prostáticas (doenças da próstata mais alterações morfológicas) nos indivíduos dos grupos HIV (+) e HIV (-) necropsiados no HC-UFTM, no período de 1995-2016. Alterações prostáticas foram observadas em 35 homens do grupo HIV(+) (n=43) e em 44 homens do grupo HIV(-) (n=51). Valores de P foram calculados pelo Qui-quadrado com correção de Yates; P = 0,718288
- Figura 18 Percentual de casos com os diagnósticos “doenças da próstata”, “achados morfológicos na próstata” e “próstata sem alterações” nos 94 pacientes necropsiados no HC-UFTM, no período de 1995-2016. Em **A**, as “doenças da próstata” corresponderam a 50,0% dos casos (47/94) enquanto que os “achados morfológicos na próstata” e “próstata sem alterações” a 34,0% (32/94) e a 16,0% (15/94), respectivamente. Achados morf próstata = achados morfológicos na próstata. Em **B**, as “doenças da próstata” corresponderam a 37,2% dos casos (16/43), os “achados morfológicos na próstata” a 44,2% (19/43) e “próstata sem alterações” a 18,6% (8/43). Em **C**: as “doenças da próstata” corresponderam a 60,

- Figura 19 Presença de “Doenças da próstata” (em A) e de “Achados morfológicos na próstata” (em B) nos indivíduos dos grupos HIV(+) e HIV(-) necropsiados no HC-UFTM, no período de 1995-2016. Em **A**, observamos um maior número de indivíduos com “doenças da próstata” no grupo HIV(-) (n=31/51) em comparação com o grupo HIV(+) (n=16/43). Valores de P foram calculados pelo teste do Qui-quadrado com correção de Yates; *P = 0,0384. Em **B**, não existiram diferenças significativas em relação as “Alterações morfológicas na próstata” entre os grupos HIV(+) (n=18/43) e HIV(-) (n=13/51). Valores de P foram calculados pelo teste do Qui-quadrado com correção de Yates; P = 0,0916.....90
- Figura 20 Presença de “Doenças da próstata” (**A**) e de “Achados morfológicos na próstata” (**B**) nos indivíduos dos grupos HIV(+) e HIV(-) necropsiados no HC-UFTM, no período de 1995-2016. Em **A**, observamos um maior número de indivíduos com “doenças da próstata” no grupo HIV(-) (n=31/51) em comparação com o grupo HIV(+) (n=16/43). Valores de P foram calculados pelo teste do Qui-quadrado com correção de Yates; *P = 0,0384. Em **B**, não existiram diferenças significativas em relação as “Alterações morfológicas na próstata” entre os grupos HIV(+) (n=18/43) e HIV(-) (n=13/51). Valores de P foram calculados pelo teste do Qui-quadrado com correção de Yates; P = 0,091694
- Figura 21 Número de pacientes com idade < ou ≥ a 40 anos, com HBP, nos grupos HIV(+) e HIV(-). Nos grupos HIV(+) e HIV(-), 72,7% (8/11) e 27,8% (5/18) dos homens, respectivamente, tinham idade inferior a 40 anos. Valor de P foi calculado pelo teste do Qui-quadrado com correção de Yates; *P = 0,048095
- Figura 22 Número de células/0,19cm² em todos os pacientes desta amostra e nos pacientes dos grupos HIV(+) e HIV(-). Não existiram diferenças significativas entre as medianas dos grupos analisados. “Outliers” foram detectados pelo teste de Grubbs. Valor de P foi calculado pelo

teste de Kruskal-Wallis; $P = 0,5141$. Todos os pacientes ($n=92/94$);
Pacientes HIV(+) ($n=43/43$); Pacientes HIV(-) ($n=49/51$).95

Figura 23 Número de células/ $0,19\text{cm}^2$ presentes no interstício prostático dos pacientes dos grupos HIV(+) e HIV(-) com ausência de alterações na próstata ou com presença de doenças ou de achados morfológicos na próstata. “Outliers” foram detectados pelo teste de Grubbs. **A)** Próstata sem alterações. Mediana do número de células de pacientes pertencentes ao grupo HIV(+) [475,0 (394,0-988,0); $n=7/8$] e ao grupo HIV(-) [602,0 (312,0-996,0); $n=6/7$]. Teste de Mann Whitney ($P=0,3660$). **B)** Próstata com HBP. Mediana do número de células de pacientes pertencentes ao grupo HIV(+) [876,0 (645,0-1902,0); $n=11/11$] e ao grupo HIV(-) [862,0 (382,0-1830,0); $n=17/18$]. Teste de Mann Whitney ($P=0,7958$). **C)** Próstata com CaP. Média (\pm EPM) do número de células de pacientes pertencentes ao grupo HIV(+) [866,8 ($\pm 256,2$); $n=5/5$] e ao grupo HIV(-) [880,9 ($\pm 88,1$); $n=8/9$]. Teste “t” de Student ($P=0,1866$). **D)** Próstata com ATR. Média (\pm EPM) do número de células de pacientes pertencentes ao grupo HIV(+) [622,3 ($\pm 64,8$); $n=6/7$] e ao grupo HIV(-) [919,0 ($\pm 144,5$); $n=6/6$]. Teste “t” de Student ($P=0,1102$). **E)** Próstata com ATR + INF. Mediana do número de células de pacientes pertencentes ao grupo HIV(+) [1229,0 (656,0-1408,0); $n=7/7$] e ao grupo HIV(-) [1138,0 (1039,0-1708,0); $n=3/3$]. Teste de Mann Whitney ($P=1,0$). **F)** Próstata com INF. Mediana do número de células de pacientes pertencentes ao grupo HIV(+) [661,0 (382,0-1694,0); $n=5/5$] e ao grupo HIV(-) [2320,0 (1304,0-3046,0); $n=4/4$]. Teste de Mann Whitney ($P=0,0635$)..... 97/99

Figura 24 Número de células/0,19cm² presentes no interstício prostático dos pacientes do grupo HIV(-) com próstatas normais e com próstatas com a presença de inflamação. “Outliers” foram detectados pelo teste de Grubbs. Mediana do grupo “HIV- com PROST NORMAL” foi de 602,0 células/0,19cm² (312,0-996,0) enquanto que a do grupo “HIV- com INF” foi de 2320,0 células/0,19cm² (1304,0-3046,0). A análise estatística mostrou que a diferença do número de células foi altamente significativa (Teste de Mann Whitney. P = 0,0095) 100

Figura 25 Número de células/0,19cm² presentes no interstício prostático dos pacientes do grupo HIV(+) com próstatas normais e com próstatas com a presença de inflamação. “Outliers” foram detectados pelo teste de Grubbs. Mediana do grupo “HIV+ com PROST NORMAL” foi de 475,0 células/0,19cm² (394,0-988,0) enquanto que a do grupo “HIV+ com ATR+INF” foi de 1229,0 células/0,19cm² (656,0-1408,0). A análise estatística mostrou que a diferença do número de células foi altamente significativa (Teste de Mann Whitney. P = 0,0041) 100

Lista de Tabelas

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Achados anatomopatológicos como prováveis causas de morte dos pacientes necropsiados no período de 2005 a 2016, no HC-UFTM.....	81
Tabela 2	Prováveis causas de morte dos pacientes necropsiados no período de 2005 a 2016, no HC-UFTM.	84
Tabela 3	Diagnósticos relacionados a próstata de pacientes com necropsias realizadas durante o período do estudo (1995-2016), no HC-UFTM. ..	92

Lista de Abreviaturas

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

AP: Atrofia Prostática

AR: receptor de andrógeno;

bFGF: Fator de Crescimento fibroblástico

CaP: câncer de próstata;

EMT: transição epitelial-mesenquimal (*epithelial-mesenchymal transition*);

FC: fatores de crescimento;

HAART: Terapia Antirretroviral Altamente Ativa

HGPIN: Neoplasia intra-epitelial Prostática de Alto Grau

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

HPB: Hiperplasia Benigna da Próstata

INCA: Instituto Nacional do Câncer;

MEC: matriz extracelular;

NIP: Neoplasia Intra-epitelial Prostática

PAP: fosfatase ácida prostática (*prostatic acid phosphatase*);

PIA: Atrofia Proliferativa Inflamatória

PR: Prostatectomia Radical

PSA: antígeno específico da próstata (*prostate-specific antigen*);

PVHIV: Pessoas vivendo com HIV

TGF- β : Fator de crescimento e transformação beta

ZC: zona central;

ZP: zona periférica;

ZT: zona de transição;

TARV: Terapia anti-retroviral

DHT: diidrotestosterona

RA: Receptor androgênico

MB: Membrana basal

UFTM: Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Sumário

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	42
1.1	MORFOFISIOLOGIA DA PRÓSTATA.....	42
1.2	AFECÇÕES PROSTÁTICAS	49
1.2.1	Prostatites	49
1.2.2	HiperplasiPróstata	50
1.2.3	Atrofia	52
1.2.4	Adenocarcinoma de Próstata	54
1.3	A SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA "AIDS"	56
1.3.1	As afecções prostáticas e a AIDS	57
2	HIPÓTESE	60
3	JUSTIFICATIVA	62
4	OBJETIVOS	64
5	MATERIAIS E MÉTODOS	66
5.1	Pacientes.....	66
5.2	Delineamento experimental.....	66
5.3	Coleta de dados nos registros de necropsia	66
5.4	Procedimentos de necropsia e processamento do material biológico para os laudos de necropsia	67
5.5	Coleta e Procedimentos das próstatas.....	67
5.5.1	Coleta das próstatas e obtenção de fatias de prostas.....	67

5.5.2	Processamento dos fragmentos de próstata	70
5.6	Análise histopatológica das secções de próstata	70
5.7	Análise quantitativa do interstício prostático	71
5.8	Análise Estatística	73
6.	RESULTADOS	75
6.1	Frequência de Necropsias.....	76
6.2	Achados anatomopatológicos da necropsia como prováveis causas de morte	78
6.3	Idade dos pacientes no ano de morte	84
6.4	Achados anatomopatológicos prostáticos	84
6.5	Alterações prostáticas e idade	89
6.6	Análise quantitativa das células presentes no interstício prostático	91
7.	DISCUSSÃO	100
8.	CONCLUSÕES	107
	REFERÊNCIAS	109
	ANEXOS	126

1-Introdução

1 INTRODUÇÃO

No Brasil e no mundo existe um aumento da expectativa de vida e, conseqüentemente, um aumento na incidência de várias doenças associadas ao envelhecimento. No homem, é comum surgirem afecções na próstata, (MARCELLI & CUNNINGHAM, 1999).

É sabido que um desequilíbrio na homeostasia entre o epitélio glandular e o estroma prostático podem promover lesões na próstata (SUNG & CHUNG, 2002), hormônios androgênicos, probabilidade genética, hábitos de vida e nutricionais também são considerados fatores que estão relacionados com o surgimento de lesões (HAYWARD et al., 1997; HSING, 2002; HO et al. 2004), assim como fatores externos ligados ao ambiente (MUIR et al., 1991).

O crescimento prostático, alterações hormonais e morfológicas das lesões, relacionadas à idade, são pontos principais de estudo para se entender os mecanismos envolvidos no desenvolvimento das doenças da próstata.

Assim como em outros tipos de neoplasia, o câncer da próstata também se caracteriza por um crescimento descontrolado de células, que desenvolve-se a partir de células glandulares que produzem o sêmen. Células com o crescimento anormal formam massas tumorais que vão aumentando de tamanho ao longo do tempo, o que leva a uma atrofia da próstata, impedindo que esta realize as funções normais (MATOS et al., 2015).

O adenocarcinoma de próstata é uma das neoplasias mais frequentes, ainda que não a mais mortal (FERLAY, 2013).

1.1 MORFOFISIOLOGIA DA PRÓSTATA

A próstata é uma glândula do sistema genital masculino, possui formato de maçã, encontra-se localizada na pelve, inferiormente à bexiga e ventralmente ao reto, e envolve a porção inicial da uretra (Figura 1). Em homens mais jovens, tem aproximadamente o tamanho de uma noz, mas pode ser muito maior em homens mais velhos. No homem adulto, é uma glândula compacta, não apresentando lobos,

pesando aproximadamente 20g e medindo de 3,0 a 4,0 cm na base, 4,0 a 6,0 cm na sua dimensão céfalo-caudal e 2,0 a 3,0 cm na sua dimensão anteroposterior (ROY-BURMAN et al., 2004; TANAGO, MCANINCH, 2007).

A próstata está envolvida por uma cápsula, constituída por tecido conectivo condensado e fibras de músculo liso, que está fortemente aderente à próstata e é amplamente vascularizada. (STANDRING et al., 2008).

Figura 1- Anatomia da Próstata

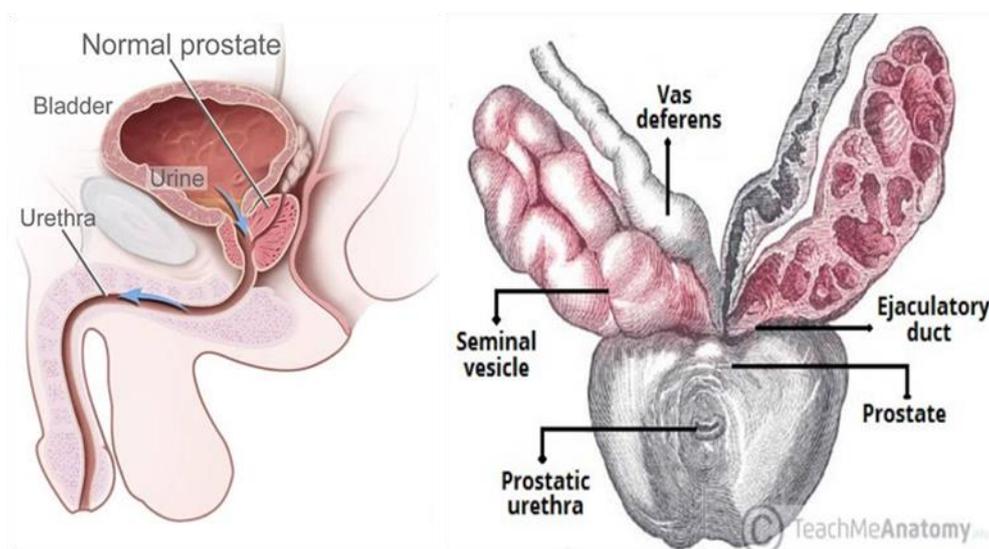


Figura ilustrativa da anatomia da próstata com as vesículas seminais e os ductos deferentes, visão transversal e frontal, ao corte nota-se a trabeculação da vesícula seminal e do ducto deferente na porção final.

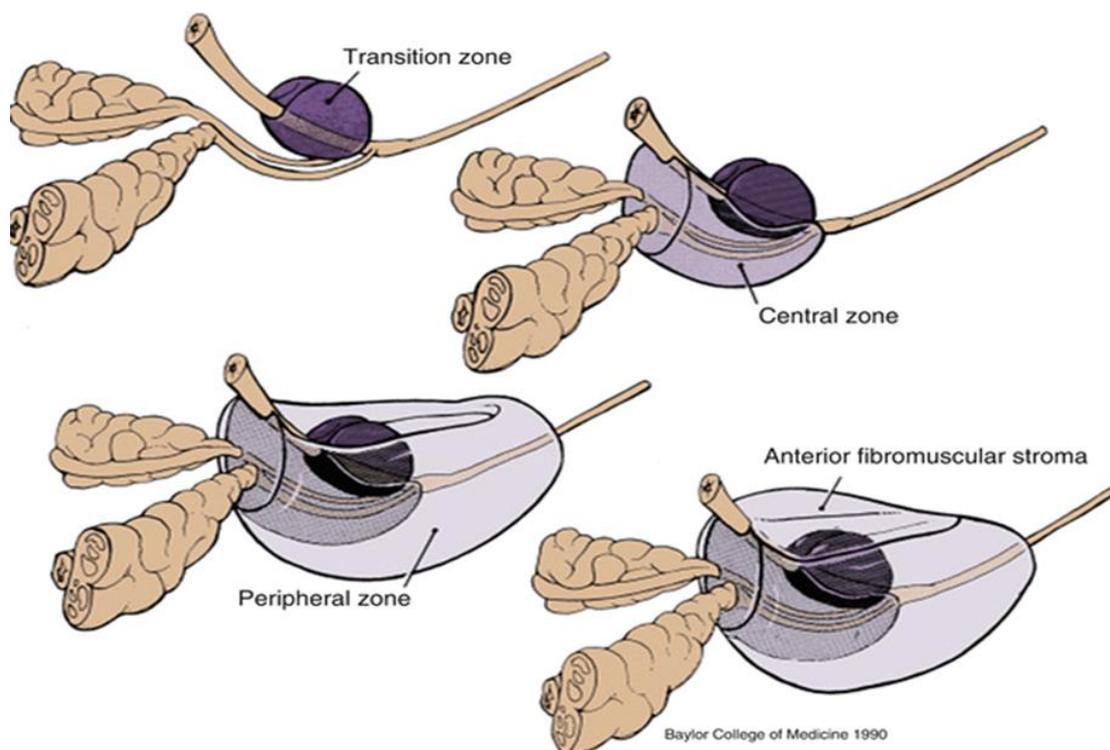
Fonte: (Spalteholz, 2004).

A anatomia lobar da próstata foi aceita após anos de controvérsias e seus conceitos estruturais evoluíram e foram modificados ao longo do tempo. A partir de 1968 e pelos próximos 25 anos, John E. McNeal demonstrou sua visão da anatomia da próstata em termos de quatro zonas anatômicas. (SELMAN, 2011).

Publicado por (McNeal, 1981) o conceito de anatomia zonal da próstata, e definindo sua relação com a uretra e os dutos ejaculatórios, utilizando centenas de órgãos de cadáveres. Figura 2. A próstata é dividida anatomicamente em quatro regiões glandulares: zona periférica (ZP), que equivale aproximadamente à 70% da

próstata normal de indivíduos jovens, zona central (ZC) aproximadamente 25%, zona de transição (ZT) à 5% e tecido glandular periuretral <1%, além de uma quinta região não-glandular, o estroma fibromuscular (COAKLEY, HRICAK, 2000). Este estroma se estende anterior e lateralmente formando uma cápsula, que separa a próstata da gordura periprostática (ROY-BURMAN et al., 2004). Estas zonas são também reconhecidas como lobo anterior (ou istmo), que compreende aproximadamente uma porção da ZT; lobo posterior que compreende quase que toda a ZP; lobos laterais, abrangendo todas as zonas e lobo mediano (ou lobo médio), que compreende cerca de uma porção da ZC e a uretra prostática distal. (HACKING & MAINGARD, 2015; MURUVE, 2013)

Figura 2 – Anatomia Zonal da Prostata



Representação esquemática da anatomia funcional da próstata normal, descrita por McNeal, 1981

Fonte: Adaptada por Nelson WG, et al, 2014

A próstata permanece relativamente pequena durante a infância e começa a crescer na puberdade, fase em que ocorre considerável aumento da produção de andrógenos e desenvolvimento da glândula (NAZIAN, 1986).

A próstata contribui com uma fração importante do sêmen, líquido espesso que contém os espermatozoides. É um órgão andrógeno-dependente e o seu crescimento e manutenção estrutural e funcional necessitam de níveis constantes de andrógenos circulantes (ISAACS, 1994). A secreção prostática contém proteínas, enzimas, açúcares, íons, lipídios estruturais de membrana, substâncias imunossupressoras e antiinflamatórias. Outra característica importante do fluido prostático é de ser levemente alcalino. O pH acima de 7 é fundamental para neutralizar o pH levemente ácido do sistema genital feminino, para que a motilidade dos espermatozoides e a fecundação do óvulo ocorram com sucesso (GUYTON, HALL, 2000).

Ao observamos mais detalhadamente as regiões da próstata, notamos características específicas para cada uma delas. A ZP, localizada na face lateral e posterior da próstata, ao redor da ZC e ZT, apresenta alvéolos com células secretoras de citoplasma claro e núcleo normalmente com localização central ou basal. O epitélio é composto por uma camada de células colunares secretoras e uma camada de células basais. A proporção de células epiteliais para célula do estroma é de 1:1, respectivamente (ROY-BURMAN et al., 2004). A zona central envolve o ducto ejaculatório, compreendendo o espaço onde o ducto se conecta com a uretra, próximo ao utrículo prostático. Os alvéolos encontrados nesta porção glandular são mais largos se comparados às outras regiões e estão envoltos por uma fina e compacta camada de músculo liso. As células secretoras têm o citoplasma granular, com núcleo grande. A proporção de células epiteliais para célula do estroma é de 2:1, respectivamente e existem poucos relatos de ocorrências de patologias, possivelmente devido ao fato da sua origem embriológica ser diferente das outras zonas (STANDRINGS et al., 2008). A zona de transição está localizada lateralmente à uretra proximal, fazendo relação com as zonas central e periférica. O estroma ao redor dos alvéolos é denso, entrelaçado com fibras de músculo liso (ROY BURMAN et al., 2004).

O epitélio glandular prostático é constituído por um aglomerado de 30 a 50 glândulas túbuloalveolares compostas que dispõem de ductos próprios que drenam diretamente na uretra prostática, organizadas de forma concêntricas em três camadas mucosa, submucosa e principal. (Figura 3): (GOOCH, 2011; OVALLE & NAHIRNEY, 2013).

Figura 3 – Glandulas Prostáticas

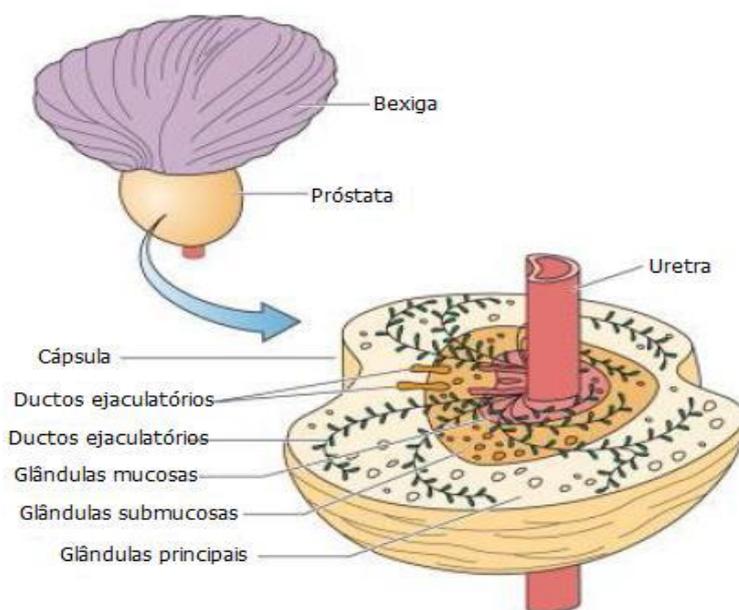


Figura esquemática do arranjo concêntrico das glândulas prostáticas em corte transversal
Fonte: adaptada de Gooch, 2011.

O estroma prostático, é sustentado principalmente por células musculares lisas irregularmente organizadas e fibroblastos, além de mastócitos, macrófagos, nervos e vasos sanguíneos (MARKER et al., 2003). Ao redor destas células do estroma, existe uma complexa matriz extracelular composta principalmente de fibras colágenas, fibras reticulares, fibras elásticas, proteoglicanos e diversas glicoproteínas (VILAMAIOR et al., 2000). Entre as células epiteliais e o estroma encontra-se a membrana basal (MB). Essa estrutura é extremamente importante no controle das atividades celulares e, principalmente, na manutenção da fisiologia das células epiteliais (HAYWARD et al., 2000). Composta principalmente de colágeno tipo IV, proteoglicanos e laminina, a MB é essencial para a manutenção do fenótipo

diferenciado e secretor das células epiteliais glandulares (LABAT-ROBERT et al., 1990). Figura 4.

Figura 4 – Epitélio Próstático

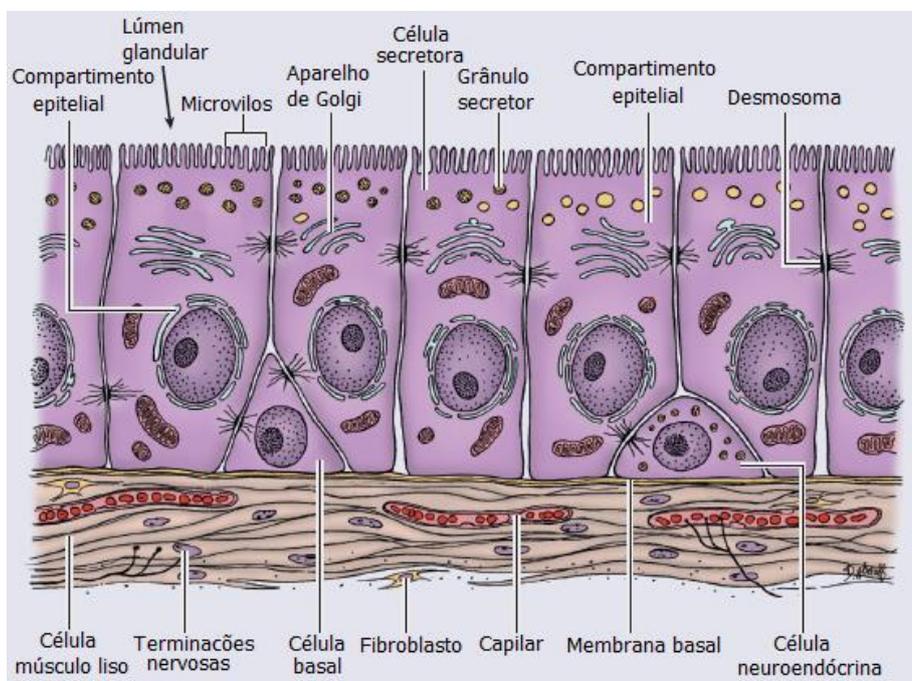


Figura ilustrativa dos constituintes celulares e terminação nervosa do epitélio prostático normal

Fonte: adaptada de W. G. Nelson et al., 2014.

A função secretora do epitélio prostático é regulada por andrógenos, que participam na diferenciação e na manutenção do estado ativo da glândula (CUNHA et al., 1985; DONJACOUR, CUNHA, 1993). A testosterona é o principal andrógeno atuante na próstata. Origina-se da produção testicular (95%) e da produção das glândulas adrenais (5%) (AUMÜLLER, SEITZ, 1990). Esse andrógeno é convertido, pela ação da enzima 5 α -redutase, em um composto mais funcional, a diidrotestosterona (DHT). Ambos andrógenos, testosterona e DHT, interagem com o mesmo receptor androgênico (esteroides) ligados a região promotora de genes androgênicos regulados, porém, a DHT tem de 5-10 vezes mais afinidade pelos receptores de andrógenos que a testosterona (PRINS, et al., 1991) Figura 5.

Figura 5 – Fisiologia da Próstata

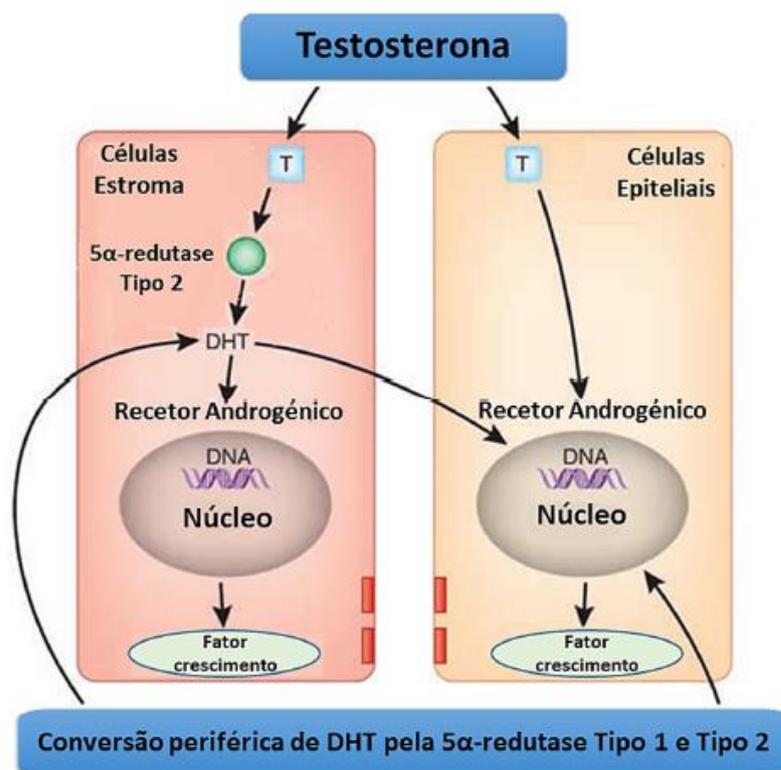


Figura esquemática do funcionamento prostático. A testosterona (T) difunde-se para a célula epitelial da próstata e do estroma. Na célula de estroma, a maioria da T é convertida em DHT, que pode atuar de um modo autócrino na célula estromal ou de uma forma parácrina por difusão para as células epiteliais.

Fonte: adaptado a partir de Roehrborn, 2004

A base da sinalização androgênica participa tanto do crescimento normal da próstata como também do progresso da HPB e do CaP. A dihidrotestosterona (DHT) é um precursor da testosterona e, embora a DHT esteja geralmente relacionada ao desenvolvimento normal da glândula prostática, um desequilíbrio na função ou nos níveis de androgênios, ou dos fatores de crescimento dependentes da DHT, podem causar a proliferação excessiva da glândula, levando assim ao desenvolvimento de doenças proliferativas da próstata (CARSON and RITTMASER, 2003; ROEHRBOM, 2008). Figura 6.

Figura 6 – Patofisiologia da Próstata

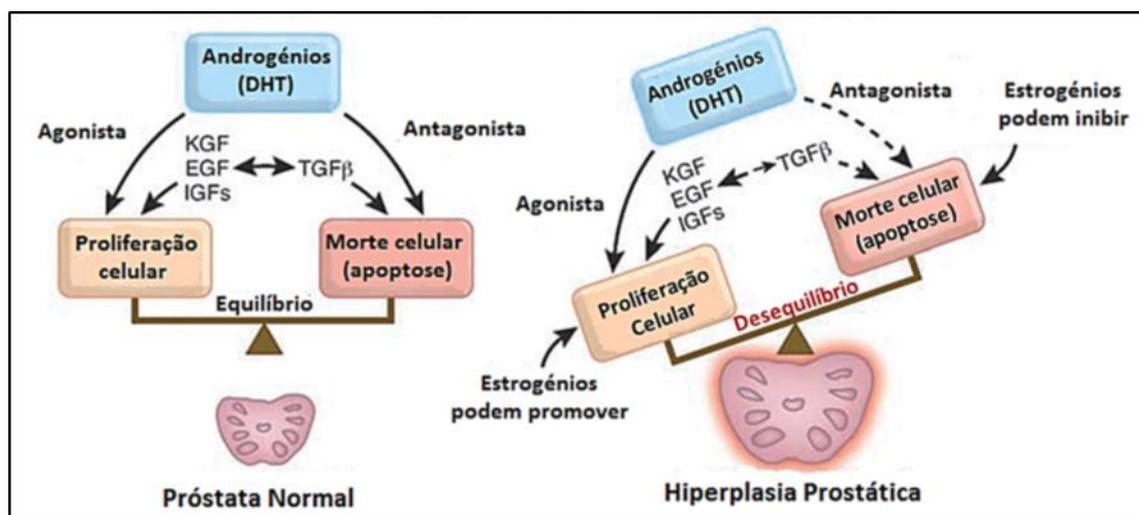


Ilustração do equilíbrio entre estimuladores de crescimento e fatores inibitórios envolvidos na homeostasia celular na glândula prostática normal e a alteração desse equilíbrio (crescimento celular versus apoptose) originando a Hiperplasia prostática.

Fonte: Adaptado a partir de Roehrborn, 2008

A próstata tem despertado grande interesse médico-científico devido ao aumento no número de lesões diagnosticadas entre os homens com o avanço da idade (MARCELLI, CUNNINGHAM, 1999). A seguir, faremos um breve relato de algumas dessas afecções prostáticas.

1.2 AFECÇÕES PROSTÁTICAS

1.2.1 Prostatite

É um processo caracterizado pela infiltração de células inflamatórias no estroma prostático e no interior das glândulas. Pode ser dividida em aguda ou crônica, de acordo com o tipo de infiltrado encontrado (BRASILEIRO FILHO, 2006). A prostatite aguda é a infecção causada por bactérias Gram-negativas, como *Escherichia coli*, *Serratia*, *Enterobacter*, entre outras, por meio do refluxo intraprostático de urina infectada ou, ocasionalmente, por via linfática e hematogênica, a partir de focos de infecção distantes (BILLIS, 2003). Histologicamente é reconhecida pela infiltração de células inflamatórias polimorfonucleares no estroma prostático e epitélio glandular ou no lúmen

(SHAPPELL et al., 2004). Prostatites crônicas são inflamações decorrentes da prostatite aguda, não tratada, que evoluiu (MURPHY et al., 2009). Este processo inflamatório subdivide-se em dois tipos: inespecífica e granulomatosa. A prostatite crônica inespecífica geralmente não apresenta prostatite aguda evidente e pode ser causada pelos mesmos agentes infecciosos da aguda ou sem detecção de nenhuma bactéria. Nesta última, admite-se que resulte do extravasamento de secreção prostática, dos ácinos obstruídos, no estroma (BILLIS, 2003). Já a granulomatosa é o tipo de inflamação crônica caracterizada pela presença de granulomas ou células típicas de granulomas, como macrófagos e histiócitos. Os histiócitos são células derivadas de macrófagos, onde formam aglomerados gigantes de células. Com granulomas menos definidos histologicamente, a prostatite granulomatosa é reconhecida pela presença de um infiltrado proeminente de histiócitos e macrófagos, tipicamente com citoplasma eosinofílico abundante ("histiócitos epitelióides"). Na próstata, os granulomas são encontrados no centro, ao redor de ácinos obstruídos ou no estroma e podem estar acompanhados por necrose ou não (SHAPPELL et al., 2004). A prostatite granulomatosa pode ser devida a etiologias infecciosas ou não infecciosas. Geralmente estão presentes como parte de infecções sistêmicas causadas por fungos ou tuberculose (EPSTEIN, 1997).

1.2.2 Hiperplasia Prostática

A Hiperplasia Prostática (HPB) é um crescimento não neoplásico, que resulta da hiperplasia do estroma, principalmente das células musculares lisas, e do tecido epitelial glandular em diferentes graus e, sempre, em arranjos nodulares detectados microscopicamente (SHAPPELL et al., 2004) ou macroscopicamente (BILLIS, 2000).

Segundo McNeal, 1990, estudos morfométricos das próstatas com HPB demonstraram particularidades que podem colaborar para desvendar a história natural da doença e a ação biológica. A HPB emerge acerca de uma estreita área anatômica, com limites definidos e abrangendo uma justaposição atípicas de elementos glandulares e estromais. Ocorre especialmente nas glândulas da zona de transição e clinicamente é caracterizada por provocar obstrução do canal da uretra, resultando em retenção urinária dolorosa em menos de 50% casos (CARSON, RITTMASER, 2003). Figura 7.

Figura 7 – Hiperplasia Benigna da Próstata

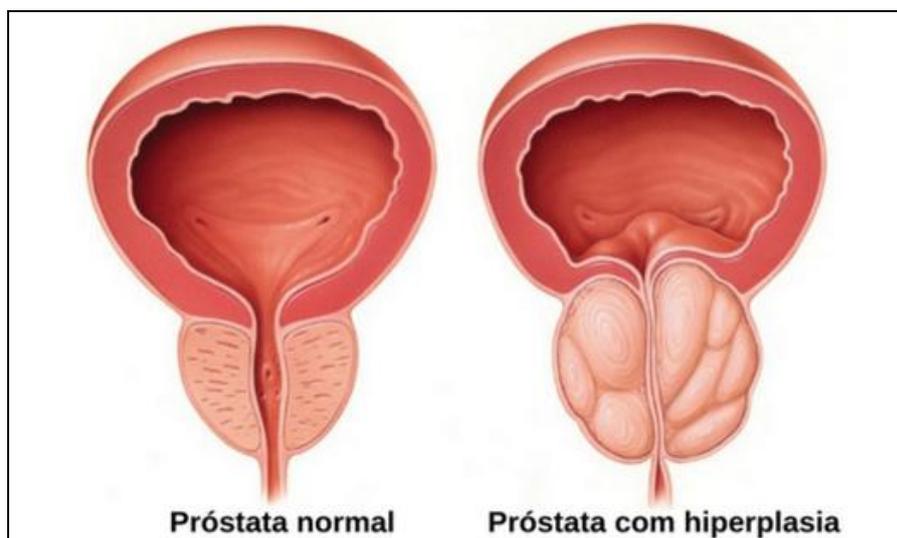


Imagem mostrando a comparação entre uma próstata normal e outra com Hiperplasia Benigna da próstata, com evidentes nódulos bem delimitados de tamanhos variados.
Fonte NETTER, 2000

A hiperplasia prostática é a afecção mais comum dos sintomas do trato urinário baixo (LUTS), em decorrência do aumento do volume da próstata e o avanço da idade (McCONNELL, 1991). Segundo GASS (2002), a prevalência de cirurgia para HPB aumenta de 15%, nos homens de 65 anos, para 41%, nos homens com 80 anos de idade. O crescimento não neoplásico da próstata é uma condição comum no idoso e tais alterações podem ter um impacto considerável na sua qualidade de vida. Conseqüentemente, pacientes com HPB podem precisar de acompanhamento médico para alívio miccional, o qual é o melhor tratamento terapêutico (MEBUST et al., 1989).

Os mecanismos da HPB são multifatoriais e ainda não estão definitivamente estabelecidos. Existem dois fatores que são bastante aceitos, a presença de andrógenos circulantes e o avanço da idade (ISAACS, 1994). Estudos em homens e animais sugerem que o desenvolvimento da HPB vincula-se a um desequilíbrio da homeostasia, mantida pelo hormônio testosterona e seu metabólito diidrotestosterona (DHT) entre proliferação e morte celular (CARSON, RITTMASER, 2003). As interações específicas entre o epitélio e o estroma também parecem ser cruciais na patogênese da HPB. A homeostasia do tecido é mantida

pela interação entre o epitélio glandular e o estroma, que são mediados por fatores de crescimento (UNTERGASSER et al., 2005). As células basais expressam e secretam alguns fatores de crescimento, como o fator de crescimento fibroblástico (bFGF) (DESHMUKH et al., 1997) e o fator de crescimento transformante (TGF- β) (MORI et al., 1990), que são encontrados em níveis elevados na HPB (MORI et al., 1990). Seus receptores são encontrados tanto nas próprias células basais quanto no estroma (MORI et al., 1990; BOGET et al., 2001). Células estromais em cultura respondem ao bFGF aumentando a proliferação (JANSSEN et al., 2000). Em relação ao TGF- β , quando as células em cultura foram expostas a baixos níveis de TGF- β , também aumentaram a proliferação, mas quando expostas a altos níveis houve inibição do crescimento celular (KASSEN et al., 1996).

1.2.3 Atrofia

A atrofia prostática (AP) é uma das lesões que mais freqüentemente simulam adenocarcinoma e foi descrita pela primeira vez por MOORE em 1936, nos achados anatomopatológicos em necropsias. AP aumenta com a idade e sua etiopatogênese é desconhecida. A isquemia local é um fator que pode ter um papel na patogênese da lesão que ocorre com maior freqüência no lobo posterior ou zona periférica (LIAVAG, 1968), isto foi possível em virtude do crescente uso da biópsia prostática por agulha (CHEVILLE, BOSTWICK, 1995). A AP pode ser parcial ou completa. Pode ser classificada em simples, hiperplásica (hiperplasia pós-atrótica) e esclerosante. A hiperplasia pós-atrótica e a atrofia parcial são as que mais constantemente se assemelham com adenocarcinoma (BILLIS, 1998). Na atrofia hiperplásica observam-se pequenos ácinos próximos uns aos outros envolvidos por epitélio atrófico, podendo ser acompanhado ou não de fibrose no estroma. Quando há fibrose estromal, a proliferação dos ácinos se tornam irregulares e distorcidos. De acordo com OPPENHEIMER e cols. 1998, que descreveram que a atrofia parcial, há uma preservação parcial do citoplasma imitando microácinos neoplásicos. Considera-se AP, de acordo com achados morfológicos como a preservação da arquitetura lobular da glândula, o aspecto simulando infiltração em bloco e, não, glândulas individuais se infiltrando de permeio a glândulas benignas maiores. O aspecto basofílico das glândulas atróficas é graças à escassez de citoplasma das

células. Desta forma os critérios de diagnóstico de AP dependem da preservação da arquitetura lobular da glândula, o aspecto aparentando infiltração em bloco e, não, glândulas individuais se infiltrando entre as glândulas benignas maiores. A apresentação basofílica dessas glândulas é por causa da escassez de citoplasma das células. Os núcleos irregularmente dispostos ao contrário da disposição de arranjos em fila e numa única camada como no adenocarcinoma (BILLIS, MAGNA, 2000).

Alguns estudos associam que a etiopatogênese da lesão está claramente correlacionada com o aumento da idade (MOORE, 1936). O tratamento radioterápico e o bloqueio hormonal está ligado diretamente com a atrofia difusa. (JOHNSTON et al., 2000). Em contra partida a inflamação é um fator constante da lesão (SRIGLEY, 2004). Estudos realizados em necropsias demonstra que a isquemia crônica local pode ser igualmente causa de atrofia (BILLIS, 1998). Apesar disso, alguns autores acreditam que a atrofia ainda é considerada de natureza desconhecida. Tanto a inflamação como a isquemia são associadas com formas focais de atrofia. (DE MARZO et al., 1999). Uma possível associação entre a atrofia com neoplasia é árdua e controversa. DE MARZO e cols., (2007) propuseram o termo atrofia proliferativa inflamatória (PIA), para identificar focos discretos de epitélio glandular proliferativo com apresentação morfológica de atrofia simples ou hiperplasia pós-atrófica decorrendo em associação com inflamação.

A PIA é uma lesão que se manifesta após infecção ou dano celular, infecção, hipóxia ou autoimunidade. A sua capacidade hiperproliferativa parece ser o aspecto primordial para evolução para PIN e posteriormente para o AP.

Na literatura existem trabalhos indicando que a PIA é capaz de atribuir o embrião do carcinoma de forma direta ou indiretamente para a neoplasia intra-epitelial prostática (NIP) de alto grau. Apesar disso, existem autores que não defendem essa ideia (ANTON, 1999; BILLIS, 2000).

1.2.4 Adenocarcinoma de Próstata

O adenocarcinoma é o tipo histológico mais frequentemente encontrado na próstata e representa mais de 95% dos casos de câncer de próstata (CaP) (QUINN; BABB, 2002), sendo portanto um problema de saúde pública. Na Europa e nos Estados Unidos da América (EUA), o CaP é o câncer mais comumente diagnosticado entre os cânceres não-cutâneos no homem e é a segunda mais comum causa de morte por câncer em todo o mundo (SHUKLA et al, 2015; SIEGEL et al, 2014). No Brasil aproximadamente igual aos EUA, o CaP é o segundo tipo de câncer mais comum entre os homens, atrás apenas do câncer de pele não-melanoma. A estimativa feita pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva para o ano de 2020-2022 é de 65.840 de novos casos (INCA-2020) e o número de mortes de 15.391 (BRASIL, 2018). Excetuando-se o câncer de pele não melanoma (cerca de 170 mil casos novos), ocorrerão 420 mil casos novos de CaP. O cálculo global corrigido para o sub-registro, segundo MATHERS et al.2006, aponta a ocorrência de 640 mil casos novos (INCA, 2018). O Sistema de Informações sobre Mortalidade do Brasil publicou que em 2015 foram registradas 14.484 mortes por CaP. (BRASIL, 2017).

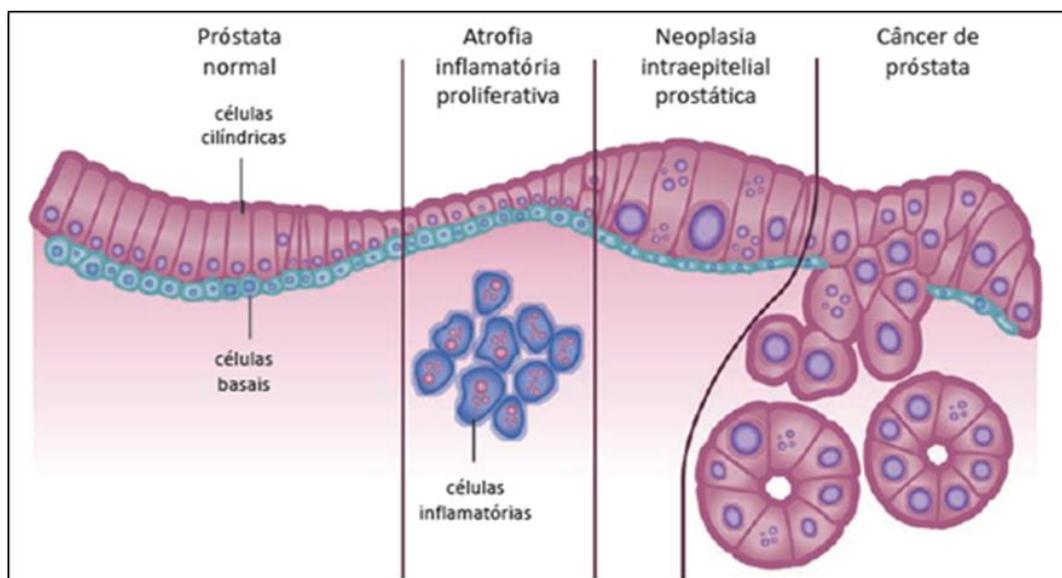
O Brasil vem passando, nas últimas décadas, por alterações de contexto social, econômico e, conseqüentemente, de saúde. O aumento da expectativa de vida, a melhoria e a evolução dos métodos diagnósticos podem explicar o crescimento das taxas de incidência ao longo dos anos no nosso país (INCA, 2017). Hoje, na tentativa de se diminuir a morbimortalidade específica da doença, a idade recomendada para os primeiros exames de rastreamento para detecção precoce, como o exame do Antígeno Específico da Próstata (PSA) e o toque retal, geralmente são preconizados a partir dos 45 anos (QUINN, BABB, 2002). No CaP, especificamente, um dos objetivos do Ministério da Saúde é de conscientização no intuito de aumentar a participação masculina aos serviços existentes, promovendo ações para o esclarecimento sobre a doença, principalmente quanto aos riscos e benefícios que envolvem o rastreamento, sendo essencial reconhecer os sinais de alerta da doença para realizar o atendimento nos serviços de saúde (BRASIL, 2015).

Um estudo Europeu demonstrou que homens de 55 a 69 anos foram beneficiados quando submetidos a exames periódicos (VAN DER CRUIJSEN-KOETER et al, 2005). Os maiores riscos identificados para o CaP são o avanço da idade, história familiar de câncer e etnia/cor da pele (INCA, 2019). Evidências, entretanto, sugerem que a inflamação contribuiu para a carcinogênese do CaP. Estes achados foram demonstrados tanto por evidências epidemiológicas, moleculares e histopatológicas que indicam esse diagnóstico (GOLDSTRAW et al., 2007).

Segundo MURPHY, (2014) Homens infectados pelo vírus HIV, encararam desproporções no tratamento do câncer que afetam o resultado. O tratamento do câncer de próstata e a adequação do tratamento em homens com HIV (+) são desconhecidos. Desta forma, PANTANOWITZ, recomenda que os pacientes com câncer de próstata e viremia de HIV bem controlada sejam tratados da mesma forma que seus colegas HIV negativos.

A transição do PIA para o PIN pode estar relacionada à perda do gene supressor de tumor, glutathione-S-transferase pi (GSTP1) e esse gene pode desintoxicar agentes cancerígenos e oxidantes eletrofilicos ambientais e pode ter um papel reconhecido como sendo uma marca molecular do CaP humano e na (PIN) (GONZALGO et al., 2004; NELSON et al., 2003); Figura 8. Estimativas mostraram que 1/5 dos casos de CaP foram decorrentes de inflamação crônica, devido à presença de agentes infecciosos e/ou fatores ambientais (DE MARZO et al, 2007).

Figura 8 – Patogênese da Inflamação Prostatica



O potencial papel da inflamação na patogênese da PIA como lesão precursora do adenocarcinoma de próstata

Fonte: adaptada de W.G Nelson et al., 2014

1.3 A SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA (AIDS)

Muitos anos se passaram logo que foi reconhecido os primeiros casos de AIDS em 1980, em que foi identificado o agente causador em 1983, um retrovírus humano que passou a ser denominado de Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (MADELO et al., 2004; MALBERGIER A et al., 2001). De 1980 a junho de 2017, foram identificados no país 882.810 casos de aids no Brasil. O país tem registrado, anualmente, uma média de 40 mil novos casos de aids nos últimos cinco anos (BRASIL, 2017).

O Vírus HIV, continua a se disseminar por todo o mundo, atingindo comunidades que antes eram pouco vulneráveis à epidemia e a sua virulência está aumentando em áreas nas quais a AIDS já é a principal causa de mortalidade em adultos (entre 15 e 69 anos). Cerca de 40 milhões de pessoas ao redor do mundo estão infectadas pelo HIV e a maioria dos casos encontra-se em países em

desenvolvimento. A doença é responsável pela morte de mais de 25 milhões de homens, mulheres e crianças em todo o mundo (FERLAY et al., 2015).

Indivíduos infectados pelo HIV aumentam o risco de desenvolver inúmeras doenças, entre elas o câncer, sendo a ligação entre o HIV e o câncer atribuível em grande parte aos efeitos da imunossupressão, o que levava o paciente a óbito em curto espaço de tempo. Nos Estados Unidos, em 1996, foi introduzida uma Terapia Antirretroviral Altamente Ativa (HAART) para tratamento da população de pacientes contaminados pelo HIV, sendo, em seguida, utilizada em todo o mundo. A terapia HAART melhorou a esperança de vida e os indivíduos infectados pelo HIV estão envelhecendo, devido a novos procedimentos terapêuticos prolongando o tempo de vida pós-contágio. Essas estratégias terapêuticas não se restringem ao vírus, mas também no equilíbrio das infecções oportunistas o que aumentou significativamente a incidência de doenças entre estes indivíduos (ALVES et al, 2004; LEDERGERBER et al., 2000). No entanto, mesmo com esta nova terapia, a imunossupressão continua sendo um fator de risco para pacientes com ou sem câncer (COGHILL, 2016).

Podemos constatar uma singular diferenciação entre infecção pelo HIV e o desenvolvimento do quadro denominado AIDS. A infecção pelo HIV pode ser dividida em quatro fases clínicas, sendo uma fase aguda ou de soroconversão, nesta fase da infecção, pode se observar sintomatologia e manifestações que podem se assemelhar a um quadro gripal ou a uma mononucleose infecciosa (BRASIL, 2018); uma fase assintomática, também conhecida como latência; fase sintomática inicial e pôr fim a fase sintomática que é que se caracteriza como realmente sendo o quadro da doença (AIDS), concomitante ao aparecimento das afecções oportunistas (ALVES et al., 2004; ALVES et al., 2017).

1.3.1 As Afecções Prostáticas e a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

A próstata tem sido considerada um importante foco de infecção persistente em pacientes com AIDS. Mesmo depois da terapia antirretroviral, tem sido detectado fungos *C. neoformans* na secreção prostática pós massagem, indicando o trato urinário como fonte mais provável. (DE LIMA et al., 1997)

SILBERSTEIN (2009) comenta que a malignidade ocorre com maior frequência na população HIV-positiva. A verdadeira incidência de câncer de próstata nesta população é desconhecida. Nos poucos casos apresentados na literatura, o câncer de próstata em homens HIV-positivos parece se comportar de maneira muito semelhante a homens HIV-negativos.

Ainda demonstrando os tipos de neoplasias mais comumente associadas à AIDS, CRUM et al., 2004, estudando Duzentos e sessenta e nove homens com idade > ou = 35 anos (idade média, 43,4 anos; variação, 35-72 anos) foram submetidos a rastreamento de carcinoma de próstata por exame retal digital (DRE), e 216 homens também receberam teste de PSA. No geral, 56,3% dos pacientes eram brancos, 28,7% eram afro-americanos e 15% eram de outra etnia racial. Dos 216 homens, 7 (3,2%) tinham valores elevados de PSA e nenhum tinha resultados anormais de DRE. Três pacientes foram diagnosticados com prostatite (intervalo PSA, 3,3-25,7 ng / mL), e 1 paciente tinha neoplasia intraepitelial prostática de alto grau, que foi determinada após a realização de uma biópsia. As avaliações repetidas do PSA estavam dentro dos limites normais para os três pacientes restantes.

Existem evidências na literatura que não confirmam uniformemente que as pessoas vivendo com HIV (PVHIV), tem menos probabilidade de receber rastreamento de câncer. Os determinantes sociais da saúde foram associados ao recebimento do rastreamento apropriado do câncer, sugerindo assim que essas barreiras precisam ser abordadas para melhorar o rastreamento do câncer em PVHIV. (CORRIGAN et, al., 2019).

2- Hipótese

Hipótese

2.1 Hipótese

Partindo do pressuposto que diversas doenças ocorrem mais frequentemente em indivíduos HIV positivos, nós levantamos a hipótese que a incidência de carcinoma de próstata, de hiperplasia benigna da próstata e de inflamação é maior em indivíduos infectados pelo HIV, quando comparados aos indivíduos HIV negativos.

3-Justificativa

Justificativa

3.1 Justificativa

As doenças da próstata são muito prevalentes e possuem incidência relacionada com o avanço da idade, de forma que a grande parte dos homens que atingem a expectativa de vida brasileira é acometida. Dentre elas estão a hiperplasia prostática benigna e câncer de próstata, sendo que ambas apresentam alterações do controle do crescimento prostático.

Na literatura, existe poucos relatos a respeito da incidência de alterações prostáticas entre homens HIV positivos necropsiados. Dentro desta perspectiva e partindo do pressuposto que diversas doenças ocorrem mais frequentemente nestes indivíduos, nós iremos identificar os tipos de afecções que acometem a próstata de indivíduos HIV positivos, sua incidência e a possível relação com dados demográficos e antropométricos, retirados dos laudos de necropsia que é um importante recurso para estudar e compreender a doença, pois muitos pacientes não tinham sintomas ou diagnósticos destas doenças em vida.

4-Objetivos

Objetivos

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar próstatas de indivíduos necropsiados no HC/UFTM, no arquivo de peças anatômicas da Patologia Geral, 1995 – 2016. A partir dos achados anatomopatológicos, determinar a prevalência de “doenças infecciosas”, “doenças não-infecciosas” e “malignidades” na amostra analisada.

4.2 Objetivos específicos

- Distribuir o número total de necropsia por ano realizadas pela Disciplina de Patologia Geral no período de 1995 de acordo com o gênero e idade;
- Distribuir o número total de necropsia na amostra analisada e também por grupos HIV+ e HIV-;
- Identificar, através de análise microscópica, a presença de afecções de próstata na amostra analisada;
- Verificar a associação entre as afecções prostáticas e a idade dos indivíduos participantes do estudo;
- Comparar a incidência das diferentes afecções nos grupos HIV(+) e HIV(-);
- Quantificar o número de células/0,19cm² no interstício prostático de pacientes HIV+ e HIV-.
- Comparar a quantidade de células nas diferentes afecções de próstata existentes na amostra nos grupos HIV(+) e HIV(-);

5-Materiais e Métodos

5 Materiais e Métodos

5.1 Pacientes

Este foi um estudo retrospectivo, observacional, descritivo e quantitativo. Foram avaliados todos os laudos de indivíduos necropsiados pela equipe da Disciplina de Patologia Geral que foram a óbito no Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, Minas Gerais, no período de 1995 a 2016. O estudo foi desenvolvido após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFTM (protocolo nº 2.002.324).

Os laudos selecionados inicialmente para este estudo foram aqueles que atendiam aos seguintes critérios: ser do gênero masculino, ter idade mínima de 18 anos no momento do óbito e os laudos de necropsia estarem completamente preenchidos, independente da causa de morte ou da doença de base. Após esta seleção prévia, procedeu-se a verificação da presença da glândula prostática completamente íntegra ou com mais de 50% de seu volume, em bom estado de conservação, no Banco de Peças Anatômicas da Disciplina de Patologia Geral. Este foi o último critério utilizado para a seleção da amostra. Amostras insatisfatórias para avaliação foram excluídas.

5.2 . Delineamento experimental

Os pacientes foram divididos em dois grupos: HIV infectados (HIV+) e HIV não infectados (HIV-). O grupo HIV infectado foi definido como aquele cujos pacientes tinham diagnóstico positivo para HIV no registro do laudo de necropsia e exame sorológico *postmortem* positivo para HIV.

5.3 . Coleta de dados nos registros de necropsia

Os apontamentos médicos existentes nos registros de necropsia dos sujeitos envolvidos neste estudo foram revisados. Os dados coletados foram os seguintes: gênero, idade no momento do óbito, apresentar teste positivo ou não

para HIV e achados anatômicos patológicos. O primeiro diagnóstico anatomopatológico, registrado pelo patologista da Disciplina de Patologia Geral, foi considerado o principal diagnóstico e selecionado como provável causa de morte. Os diagnósticos restantes foram classificados como secundários.

5.4. Procedimentos de necropsia e processamento do material biológico para os laudos de necropsia

Necropsias completas foram realizadas nos indivíduos que faleceram no período de 1995 a 2016, no HC/UFTM, após autorização da família ou do responsável legal. A avaliação de todos os órgãos retirados foi feita seguindo um protocolo macroscópico padronizado (HUTCHINS et al., 1999). Amostras de sangue, fluido pericárdico, fezes e fluido cerebrospinal foram coletadas e adequadamente processadas. Após análise macroscópica dos órgãos, o material biológico ou foi acondicionado em formol 10%, para fazer parte do Banco de Peças Anatômicas da Disciplina de Patologia Geral ou foi processado para a confecção do laudo de necropsia. Foram obtidos fragmentos de coração, pulmões, fígado, rins, medula óssea, sistema nervoso central, baço, sistema reprodutor, pele, músculos e da região que apresentava a lesão identificada macroscopicamente. Para o exame histológico, as amostras fixadas em formalina 10% foram submetidas ao processamento para inclusão em parafina. As seções histológicas coradas por hematoxilina e eosina ou por outras colorações de rotina do laboratório da Disciplina de Patologia Geral foram observadas. Os dados macroscópicos e microscópicos foram avaliados por patologistas para a confecção do laudo de necropsia.

5.5. Coleta e processamento das próstatas

5.5.1. Coleta das próstatas e obtenção de fatias de próstatas

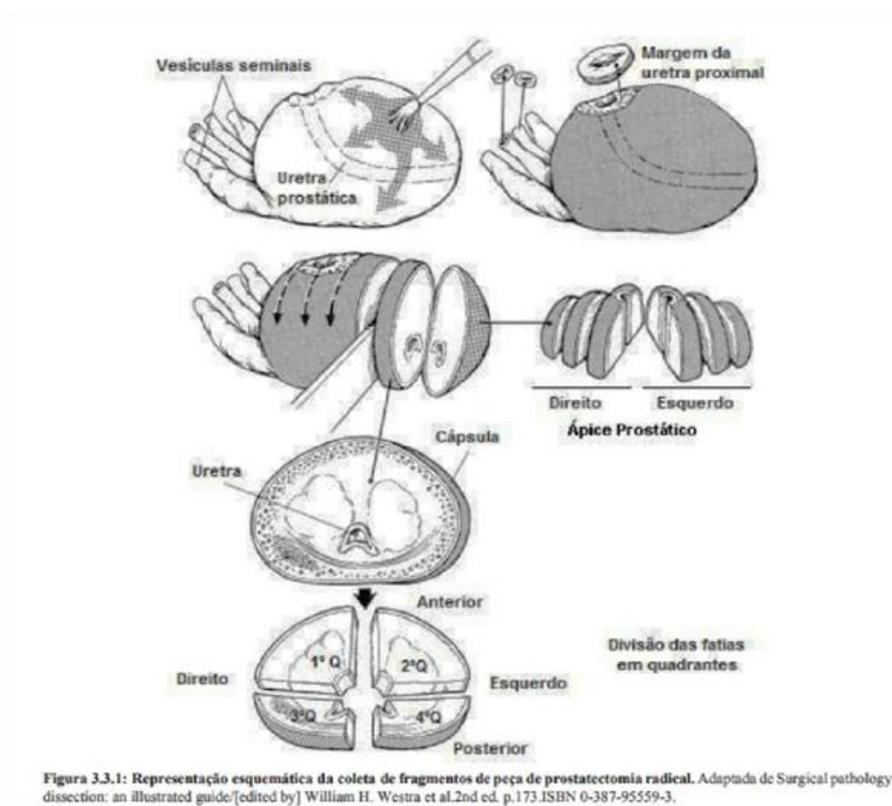
As próstatas utilizadas neste estudo encontravam-se acondicionadas em formol a 10%, no Banco de Peças Anatômicas da Disciplina de Patologia Geral, e a maioria destas glândulas, à época da necropsia, foram fixadas em sua totalidade.

As glândulas foram removidas do fixador, lavadas em água corrente, dissecadas de seus tecidos circundantes e cortadas em fatias de 4 a 5 mm de espessura, em planos transversais, perpendiculares à superfície retal, conforme descrito no protocolo do Manual de Macroscopia, do Serviço de Patologia do

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP (www.rpm.fmrp.usp.br/kit/ManualdeMacroscopiaSERPAT-CRP.pdf), adaptado do Manual de Macroscopia do Centro Hospitalar São João, Serviço de Anatomia Patológica do Porto, 2016. (Figura 10).

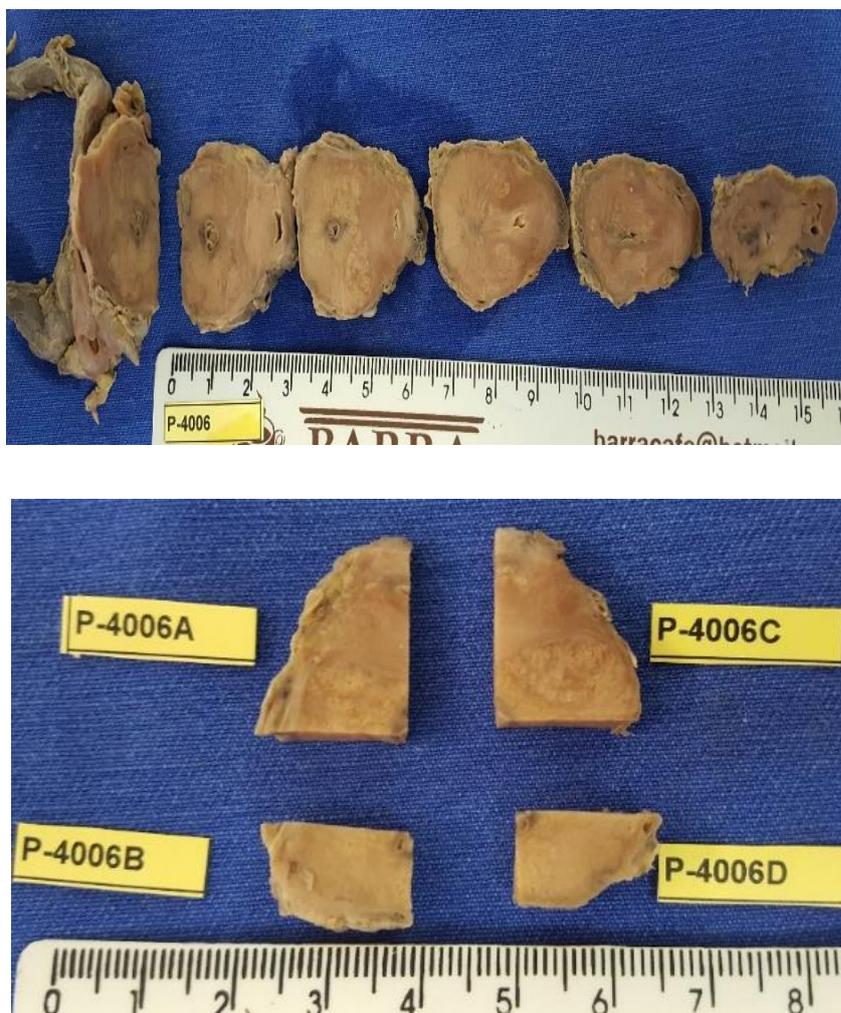
Uma fatia do terço médio da próstata foi seccionada em quatro quadrantes, com parte da uretra presente em todos os quadrantes. Os fragmentos obtidos foram então designados como 1º. Quadrante (anterior direito), 2º. Quadrante (anterior esquerdo), 3º. Quadrante (posterior direito) e 4º. Quadrante (posterior esquerdo), conforme podemos observar na figura 11.

Figura - 9 Esquema de coleta de fragmentos de Próstata



Representação esquemática da coleta de fragmentos de peça de prostatectomia radical.
Fonte: Adaptada de Surgical Pathology Dissection na illustrated guide, William H Westra et al 2 and ed p-173

Figura - 10 Coleta de fragmentos de Próstata



Fonte: Do autor

Também foram obtidas fatias das próstatas que na época da necrópsia já haviam sido parcialmente recortadas e que foram utilizadas neste estudo. Estas fatias, no entanto, não foram do terço médio da próstata, mas os quadrantes foram obtidos da mesma maneira.

5.5.2. Processamento dos fragmentos de próstata

Os fragmentos obtidos foram fixados em formalina 10% tamponada, por 48 h, a temperatura ambiente. Em seguida os fragmentos foram processados para inclusão em parafina. Resumidamente, os fragmentos foram desidratados em soluções crescentes de álcool etílico, começando com álcool 70% até álcool absoluto, em recipientes com capacidade para um volume de álcool 10 a 20 vezes maior que o volume do fragmento. Foram diafanizados em xilol, à temperatura ambiente, e infiltrados em parafina líquida, a 58°C, sendo em seguida incluídos. Os blocos contendo os fragmentos foram submetidos à microtomia. Secções histológicas apresentando 5 micrômetros (μm) de espessura foram coletadas em lâminas de vidro para microscopia, previamente tratadas com adesivo (3-Aminopropiltriétoxissilano, Sigma®). As secções histológicas foram acondicionadas em estufa a 60°C, por 24 horas, para posterior coloração pela técnica da Hematoxilina e Eosina (HE) ou por outra coloração necessária para a análise histopatológica dos fragmentos. (BANCROFT et al., 1996).

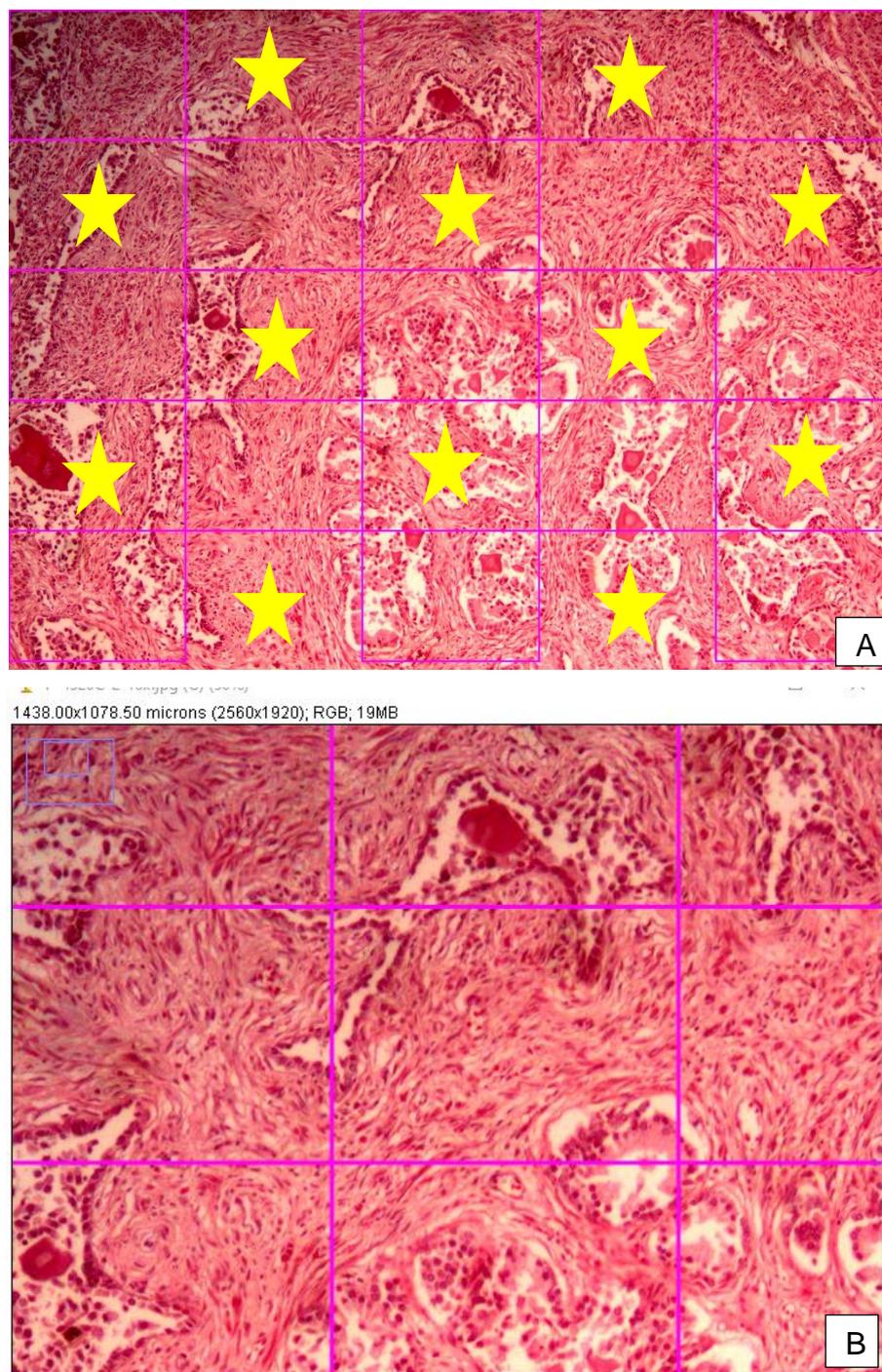
5.6. Análise histopatológica das secções de próstata

As secções histológicas foram observadas sob microscopia de luz, por um único patologista, que realizou o diagnóstico anatomopatológico. Para evitar tendenciosidades, o patologista não sabia a qual grupo pertencia a secção histológica. Embora uma única secção histológica apresentasse diversos achados anatomopatológicos, foi considerado apenas o principal achado anatomopatológico para o diagnóstico das amostras envolvidas neste estudo.

5.7. Análise quantitativa do interstício prostático

A análise quantitativa foi realizada por um único investigador, também de forma cega. As secções de próstatas coradas por HE foram observadas em um microscópio de campo claro (microscópio Nikon Eclipse i50; Nikon Instruments, USA), equipado com uma câmara digital. Foram obtidas seis imagens aleatórias, sem sobreposição, das secções histológicas de cada paciente, utilizando objetiva de 10x. Essas imagens foram capturadas pelo software Image-Pro Plus (versão 6.0; Media Cybernetics, EUA). Como as próstatas foram divididas em 4 quadrantes, vinte e quatro imagens por paciente foram obtidas e submetidas à análise quantitativa. Utilizou-se uma macro especialmente desenvolvida para o software Image J (National Healthy Institute), composta por uma grade contendo 25 retângulos. A análise quantitativa foi realizada em 13 retângulos alternados, com cada retângulo apresentando uma área correspondente a $61.117,76 \mu\text{m}^2$. A área analisada para cada imagem foi de $794.530,9 \mu\text{m}^2$ e a área total analisada para cada paciente foi de $19.068.741,12 \mu\text{m}^2$ ($0,19 \text{ cm}^2$). Somente células presentes no interstício prostático foram contadas e os resultados foram expressos como número de células por $0,19 \text{ cm}^2$ de tecido.

Figura 11 - A-Morfometria do infiltrado inflamatório prostático. Os asteriscos indicam os 13 campos que não foram analisados evitando sobreposição. Cada área tinha uma distância de 28,64 μ m no eixo X e 21,34 μ m no eixo Y. Essa área correspondia a 61117,76 μ m². (H.E. 10x); B- Área do requadro em maior aumento de A mostrando o contorno da área de um infiltrado inflamatório. (H.E. 20x)



Fonte: do Autor

5.8 . Análise Estatística

As variáveis categóricas foram comparadas entre os grupos usando o teste do qui-quadrado com correção de Yates.

As variáveis contínuas foram verificadas quanto a sua distribuição pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas que apresentaram distribuição normal foram expressas em média e erro padrão da média ($X \pm EPM$) e aquelas que apresentaram distribuição não-normal foram expressas em mediana, mínimo e máximo (med, min-max). As variáveis que apresentaram distribuição normal e variância homogênea foram analisadas pelo teste "t" de Student. Quando a distribuição não foi normal ou a variância não foi homogênea foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

Nas análises de correlação foram empregados os coeficientes de correlação de Pearson (r) para distribuição normal e Spearman (r_S) para distribuição não-normal.

Detecção de *outliers* foi realizada com o teste de Grubbs (GraphPad Software Inc.). Valores de P menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. Os dados foram analisados usando o GraphPad Prism (GraphPad Software Inc).

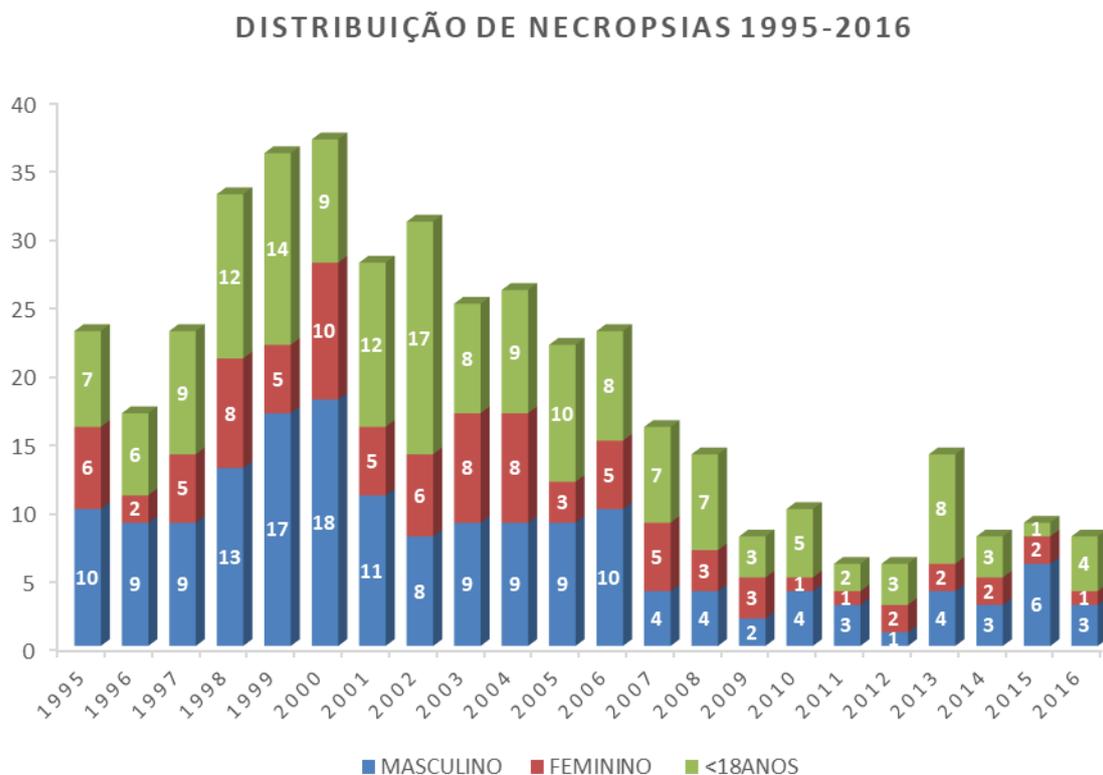
6-RESULTADOS

Resultados

6 RESULTADOS

Durante o período de 1995 a 2016, foram realizadas necropsias em 423 pacientes que foram a óbito no HC-UFTM, sendo 166 dessas necropsias em adultos do sexo masculino, com idade igual ou superior a 18 anos. Destes 166 indivíduos previamente selecionados, somente 94 apresentavam registros de necropsia devidamente preenchidos e a próstata armazenada em boas condições no Banco de Peças Anatômicas da Disciplina de Patologia Geral. Como todas estas condições foram determinadas como critérios de inclusão, somente estes 94 pacientes foram incluídos para análise neste estudo. (Figura 12).

Figura - 12 Necropsias realizadas por ano, pela Disciplina de Patologia Geral, no HC-UFTM, no período de 1995 a 2016. Distribuídas de acordo com o gênero e a idade.



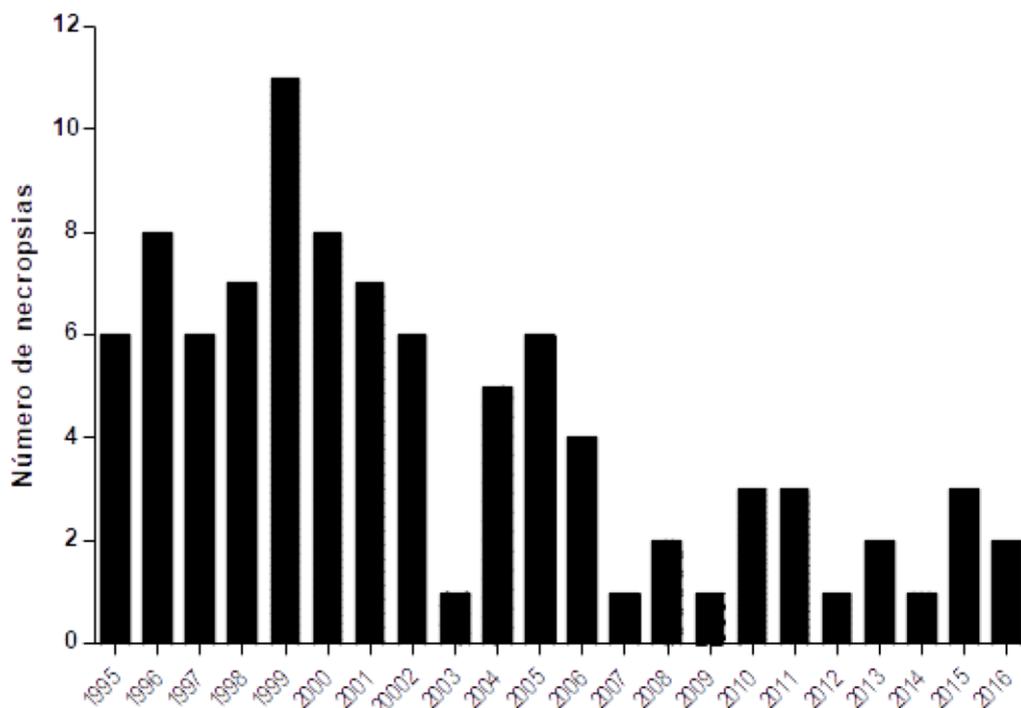
Resultados

6.1 Frequência de Necropsias

A frequência anual de necropsias dos pacientes incluídos neste estudo encontra-se representada na Figura 13A. O maior número de necropsias (11 casos) foi no ano de 1999. Foram realizadas, em média, 4,3 necropsias por ano durante estes 22 anos (1995-2016). Nos últimos 11 anos (2006-2016), entretanto, o número de necropsias sempre foi inferior a média de todo o período estudado.

Entre 1995 e 2016, a média de necropsias nos grupos HIV-infectado (Figura 13B) e HIV-não infectado (Figura 13C) foi de 2,3 e 2,0, respectivamente. Também, nos últimos onze anos, a frequência anual de necropsias sempre esteve na média ou abaixo da média nos dois grupos estudados, com exceção do ano de 2015, onde a frequência de necropsias no grupo HIV-não infectado foi acima da média.

Figura - 13 Necropsias realizadas por ano, incluídas neste estudo, pela Disciplina de Patologia Geral no HC-UFTM, no período de 1995 a 2016. Em A, número total de necropsias.



Resultados

Figura - 13 Necropsias realizadas por ano, incluídas neste estudo, no HC-UFTM, no período de 1995 a 2016. Em B - necropsias do grupo HIV(+).

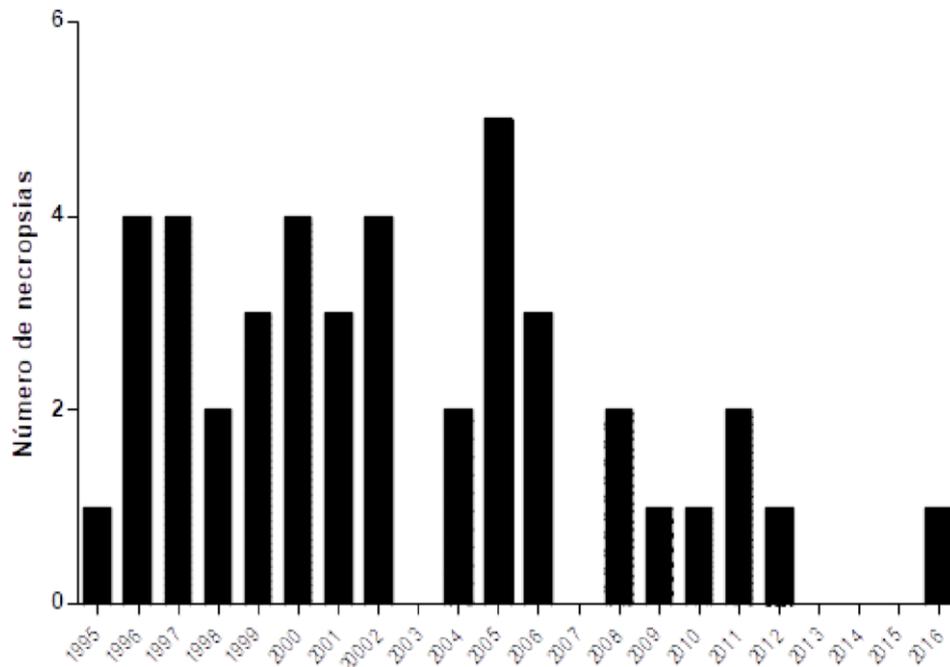
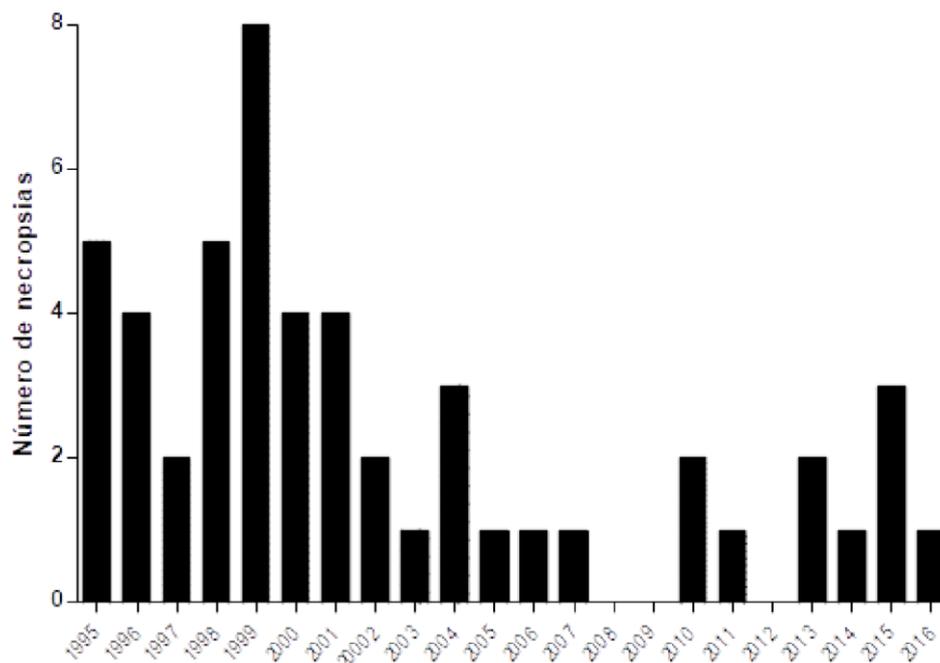


Figura - 13 Necropsias realizadas por ano, incluídas neste estudo, no HC-UFTM, no período de 1995 a 2016. Em C. necropsias do grupo HIV(-).



Resultados

6.2 Achados anatomopatológicos da necropsia como prováveis causas de morte

Os achados anatomopatológicos considerados como prováveis causas de morte, obtidos dos registros de necropsia, e o percentual de pacientes com estes achados encontram-se listados na Tabela 1. Os achados anatomopatológicos foram agrupados como “doenças infecciosas”, “doenças não-infecciosas” e “malignidades”. As “doenças infecciosas” compreenderam 66,0% dos casos analisados (62/94), com a “Pneumonia/Broncopneumonia” sendo o achado anatomopatológico mais frequente (29,8%). Já as “doenças não-infecciosas” corresponderam a 25,5% dos casos (24/94). Entre as “doenças não-infecciosas”, 7,4% corresponderam ao achado anatomopatológico “Enfisema pulmonar/Embolia/Edema”. As “malignidades” corresponderam a somente 8,6% dos casos (8/64), com a maior frequência sendo de “Linfoma não-Hodgkin” e de “Câncer hepático/Câncer de vias biliares” (3,2%).

Os pacientes, de acordo com o estado sorológico para o HIV, foram divididos em HIV(+) e HIV(-). O grupo de infectados (HIV+) foi constituído por 43 pacientes, correspondendo a 45,7% do total, enquanto o grupo de não-infectados (HIV-) por 51 pacientes (54,3% do total).

Noventa e três por cento dos pacientes HIV(+) morreram de “doenças infecciosas” (Figura 14A). O principal achado anatomopatológico, considerado como provável causa de morte, foi a “Pneumonia/Broncopneumonia”, representando 48,8% de todas as mortes neste grupo (Tabela 2). O segundo achado mais comum foram as infecções causadas pelo *Cryptococcus neoformans* (“Meningite criptocócica, Meningoencefalite criptocócica, Criptococose pulmonar e

Resultados

Criptococose disseminada”). Estas infecções corresponderam a 11,6% dos óbitos (Tabela 2).

Resultados

Tabela - 1 Achados anatomopatológicos como prováveis causas de morte dos pacientes necropsiados no período de 2005 a 2016, no HC-UFTM.

	Pacientes	
	n	%
Doenças Infecciosas		
Pneumonia/Broncopneumonia	28	29,8
Peritonite/Septicemia	9	9,5
Criptococose (Meningite criptococócica/Meningoencefalite criptococócica/Criptococose pulmonar/Criptococose disseminada)	5	5,3
Tuberculose/Tuberculose disseminada	4	4,2
Cardiomiopatia chagásica crônica	4	4,2
Neurotoxoplasmose	3	3,2
Meningoencefalite/Encefalite	3	3,2
Endocardite bacteriana	2	2,1
Hepatite	1	1,1
Pneumocistose	1	1,1
Abscesso cerebral	1	1,1
Gastroenterite	1	1,1
Doenças Não-Infecciosas		
Enfisema pulmonar/Embolia/Edema	7	7,4
Parada cardio-respiratória	3	3,2
Cardiomiopatia (Reumática/Hipertensiva)	3	3,2
Hepatite alcoólica/Cirrose Hepática	3	3,2
Pancreatite aguda	2	2,1
Aterosclerose	2	2,1
Colecistite	1	1,1
Derrame pleural	1	1,1
Infarto intestinal	1	1,1
Anemia falciforme	1	1,1
Malignidades		
Linfoma não-Hodgkin	3	3,2
Câncer hepático/Câncer de vias biliares	3	3,2
Câncer de esôfago	1	1,1
Leucemia	1	1,1
TOTAL	94	100,0

Resultados

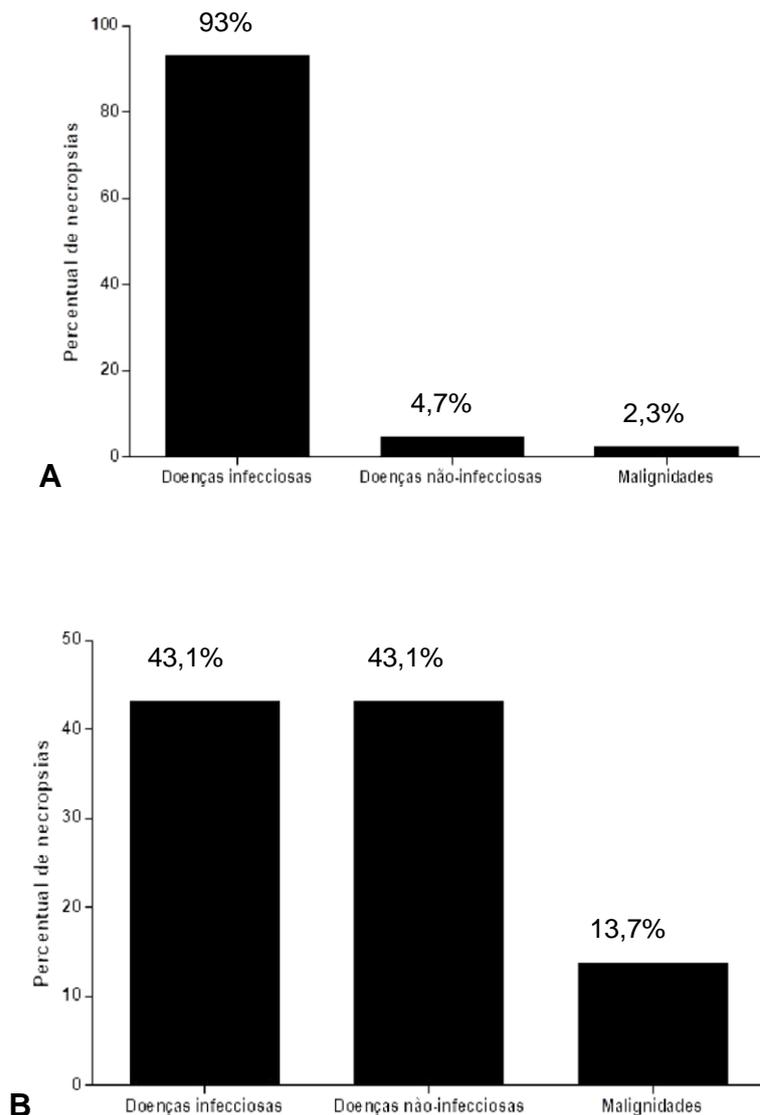
Em relação as causas de morte “não-infecciosas” e as “malignidades”, no grupo HIV(+) somente 4,7% e 2,3% dos pacientes foram a óbito por estas condições (Figura 14A).

Nos pacientes do grupo HIV(-) existiu um equilíbrio entre as causas de morte “infecciosas” (43,1%) e “não-infecciosas” (43,1%; Figura 14B). Na Tabela 2, observamos que dentre as causas “infecciosas”, a “Pneumonia/Broncopneumonia” também foi a principal causa de morte neste grupo, sendo evidenciada em 13,7%. A “Peritonite/Septicemia” foi a segunda causa e correspondeu a 9,8% dos óbitos em pacientes não-infectados pelo HIV. Em relação as causas “não-infecciosas”, 11,8% dos óbitos foram decorrentes de problemas respiratórios (“Enfisema pulmonar/Embolia/Edema”). As “malignidades” corresponderam a 13,7% dos óbitos (Figura 14B), com o câncer de vias biliares intra e extra-hepáticas sendo o de maior frequência em nosso estudo (5,9%; Tabela 2).

As “Doenças infecciosas” foram mais frequentes em indivíduos HIV(+) do que em indivíduos HIV(-), com o percentual de indivíduos HIV(+) com doenças infecciosas sendo maior que o dobro do percentual de indivíduos HIV(-). Esta diferença foi altamente significativa (Figura 15A). Dentre as “doenças infecciosas”, a “Pneumonia/Broncopneumonia” e a “Criptococose (Meningite criptococócica/ Meningoencefalite criptococócica/ Criptococose pulmonar/ Criptococose disseminada)” apresentaram um maior número de indivíduos acometidos no grupo HIV(+), com diferenças estatisticamente significativas (Tabela 2).

Resultados

Figura – 14 Percentual de doenças infecciosas, não infecciosas e malignidades em indivíduos necropsiados no período de 2005 a 2016, no HC-UFTM. Em A), pacientes do grupo HIV(+). Óbitos por “Doenças infecciosas” (n=40/43), por “Doenças não-infecciosas” (n=2/43) e por “Malignidades” (n=1/43). Em B), pacientes do grupo HIV(-). Óbitos por “Doenças infecciosas” (n=22/51), por “Doenças não-infecciosas” (n=22/51) e por “Malignidades” (n=7/51)



Resultados

Tabela 2 – Prováveis causas de morte dos pacientes necropsiados no período de 2005 a 2016, no HC-UFTM.

	Pacientes HIV(+)		Pacientes HIV(-)		Valores de P^*
	n	%	n	%	
Doenças Infecciosas					
Pneumonia/Broncopneumonia	21	48,8	7	13,7	0,0005
Peritonite/Septicemia	4	9,3	5	9,8	0,7876
Criptococose (Meningite criptococócica/ Meningoencefalite criptococócica/ Criptococose pulmonar/ Criptococose disseminada)	5	11,6	0	0,0	0,0412
Tuberculose/Tuberculose disseminada	3	7,0	1	2,0	0,4918
Cardiomiopatia chagásica crônica	0	0,0	4	7,8	0,1726
Neurotoxoplasmose	2	4,7	1	2,0	0,8805
Meningoencefalite/Encefalite	2	4,7	1	2,0	0,8805
Endocardite bacteriana	0	0,0	2	3,9	0,5517
Hepatite	1	2,3	0	0,0	0,9316
Pneumocitose	0	0,0	1	2,0	0,9316
Abscesso cerebral	1	2,3	0	0,0	0,9316
Gastroenterite	1	2,3	0	0,0	0,9316
Doenças Não-Infecciosas					
Enfisema pulmonar/Embolia/Edema	1	2,3	6	11,8	0,1795
Parada cardio-respiratória	0	0,0	3	5,9	0,3042
Cardiomiopatia (Reumática/Hipertensiva)	0	0,0	3	5,9	0,3042
Hepatite alcoólica/Cirrose hepática	0	0,0	3	5,9	0,3042
Pancreatite aguda	1	2,3	1	2,0	0,5517
Aterosclerose	0	0,0	2	3,9	0,5517
Colecistite	0	0,0	1	2,0	0,9316
Derrame pleural	0	0,0	1	2,0	0,9316
Infarto intestinal	0	0,0	1	2,0	0,9316
Anemia falciforme	0	0,0	1	2,0	0,9316
Malignidades					
Linfoma não-Hodgkin	1	2,3	2	3,9	0,8805
Câncer hepático/Câncer de vias biliares	0	0,0	3	5,9	0,3042
Câncer de esôfago	0	0,0	1	2,0	0,9316
Leucemia	0	0,0	1	2,0	0,9316
TOTAL	43	100	51	100	

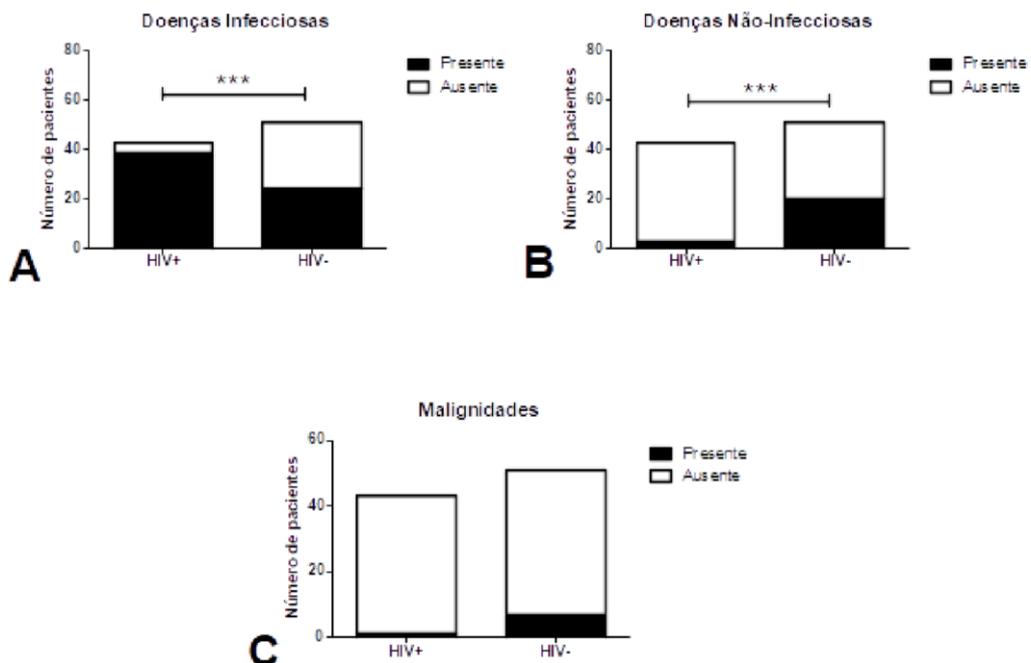
*Valores de P foram calculados pelo teste do qui-quadrado, com correção de Yates. Os valores em negrito indicam significância estatística.

Resultados

Já as “Doenças não-infecciosas” foram nove vezes mais frequentes nos pacientes não-infectados pelo HIV (43,1%) do que em pacientes infectados pelo HIV (4,7%), sendo esta diferença altamente significativa (Figura 15B). Entretanto, quando analisadas separadamente, nenhuma das doenças não-infecciosas apresentaram diferenças significativas entre os grupos HIV(+) e HIV(-) (Tabela 2).

Em relação as “Malignidades”, não existiram diferenças entre os grupos HIV(+) e HIV(-), embora um número maior de casos tenha sido observado no grupo HIV(-) (Figura 15C).

Figuras – 15A, B, C Número de pacientes que foram a óbito por “doenças infecciosas”, “doenças não-infecciosas” e “malignidades” nos grupos HIV(+) e HIV(-). Em **A**), o número de óbitos por “doenças infecciosas” foi significativamente maior no grupo HIV(+) ($***P<0.0001$; teste do Qui-quadrado com correção de Yates). Em **B**), o número de óbitos por “doenças não-infecciosas” foi significativamente maior no grupo HIV(-) ($***P=0,0007$; teste do Qui-quadrado com correção de Yates). Em **C**), não existiram diferenças no número de óbitos por “malignidades” nos grupos HIV(+) e HIV(-) ($P=0,1091$; teste do Qui-quadrado com correção de Yates).



Resultados

6.3 Idade dos pacientes no ano de morte

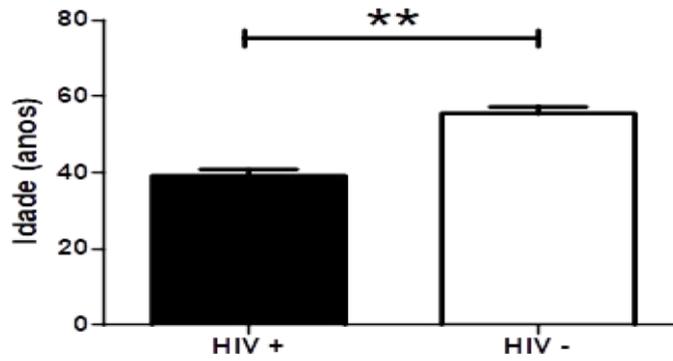
A mediana da idade dos 94 indivíduos que foram incluídos neste estudo foi de 45 anos, com a idade mínima sendo de 23 e a máxima de 80 anos. A idade média dos homens HIV(+) foi significativamente menor do que a dos HIV(-) (Figura 16).

6.4 Achados anatomopatológicos prostáticos

O diagnóstico das afecções existentes na próstata foi realizado com base nos achados *post mortem*, macro- e microscópicos. Embora um mesmo paciente pudesse ter mais do que um achado anatomopatológico na próstata, a principal alteração encontrada pelo patologista foi considerada o diagnóstico principal. Quando não existiram alterações, o diagnóstico foi definido como “próstata sem alterações”. Assim, os diagnósticos relacionados incluíram: *i*) doenças da próstata - câncer de próstata (CaP), hiperplasia benigna da próstata (HBP) e neoplasia intra-epitelial prostática (NIP); *ii*) achados morfológicos na próstata - infiltrado inflamatório, atrofia glandular e atrofia glandular mais infiltrado inflamatório; e *iii*) próstata sem alterações.

Resultados

Figura – 16 Idade média dos indivíduos dos grupos HIV(+) e HIV(-) necropsiados no HCUFTM, no período de 1995-2016. Grupo HIV(+): média de 39,0(\pm 1,7) anos; n= 43. Grupo HIV(-): média de 55,5(\pm 2,0) anos; n=51. ** $P < 0.0001$, teste “t” de Student.



Resultados

Alterações prostáticas, isto é, doenças da próstata mais os achados morfológicos da próstata, estavam presentes em 84,0% (79/94) de todos os indivíduos envolvidos neste estudo. Quando estas alterações foram analisadas nos grupos infectados e não-infectados pelo HIV, observamos uma maior porcentagem nos homens HIV(-) (86,3%) em relação aos HIV(+) (81,4%), não existindo diferenças significativas entre os grupos analisados (Figura 17).

O percentual de casos com os diagnósticos “doenças da próstata”, “achados morfológicos na próstata” e “próstata sem alterações” foram analisados nos 94 pacientes. Observamos que metade dos pacientes apresentaram “doenças da próstata” (Figura 18A). Quando estes diagnósticos foram analisados nos grupos de pacientes infectados (Figura 18B) e não-infectados pelo HIV (Figura 18C), os “achados morfológicos na próstata” foram mais frequentes no grupo HIV(+) enquanto que no grupo HIV(-) foram as “doenças da próstata”. A maior incidência do diagnóstico “doenças da próstata” nos indivíduos HIV(-) quando comparada aos indivíduos do grupo HIV(+) foi significativa (figura 19A). Entretanto, o maior percentual de “achados morfológicos na próstata” em indivíduos HIV(+) não foi significativo quando comparado ao grupo HIV(-) (Figura 19B).

Quando os diagnósticos referentes às afecções da próstata foram analisados separadamente (Tabela 3), a HBP foi o diagnóstico mais encontrado (30,9%) em todos os pacientes desta amostra. Entre os indivíduos que apresentaram afecções na próstata, o CaP foi o segundo mais frequente (14,9%). Quando os grupos HIV(+) e HIV(-) foram analisados, observamos que em 25,6% dos indivíduos HIV(+) e em 35,3% dos HIV(-) o diagnóstico de HBP também foi o mais presente, não existindo diferenças significativas entre os grupos.

Resultados

Figura – 17 Alterações prostáticas (doenças da próstata mais alterações morfológicas) nos indivíduos dos grupos HIV (+) e HIV (-) necropsiados no HC-UFTM, no período de 1995-2016. Alterações prostáticas foram observadas em 35 homens do grupo HIV(+) (n=43) e em 44 homens do grupo HIV(-) (n=51). Valores de *P* foram calculados pelo Qui-quadrado com correção de Yates; *P* = 0,7182.

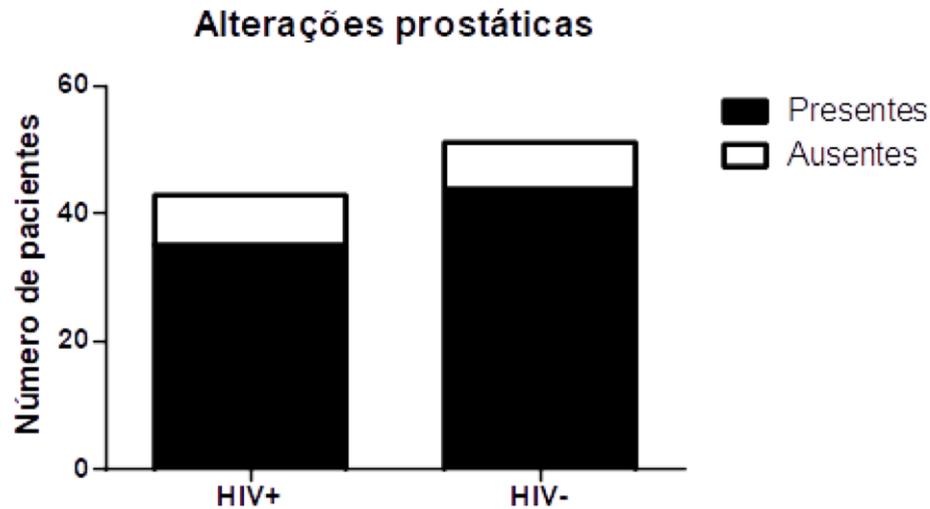
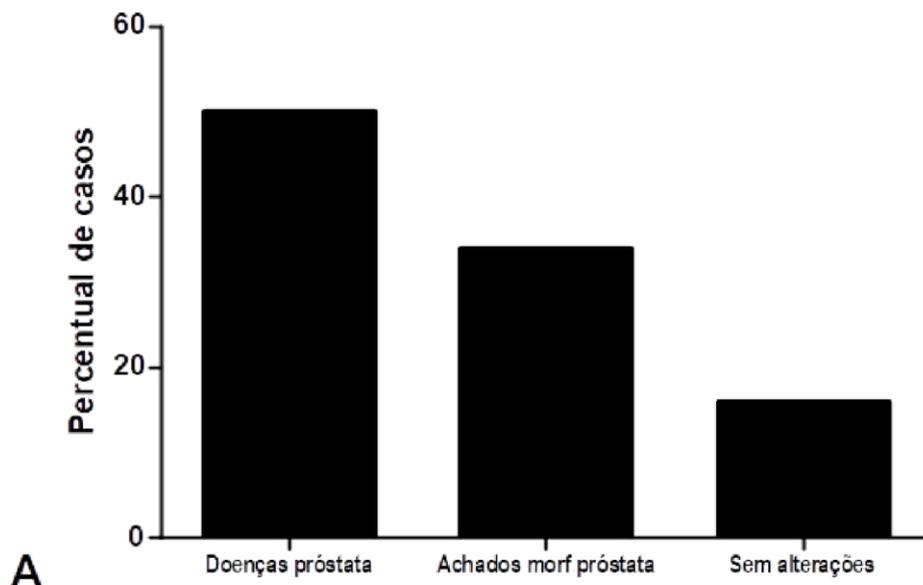
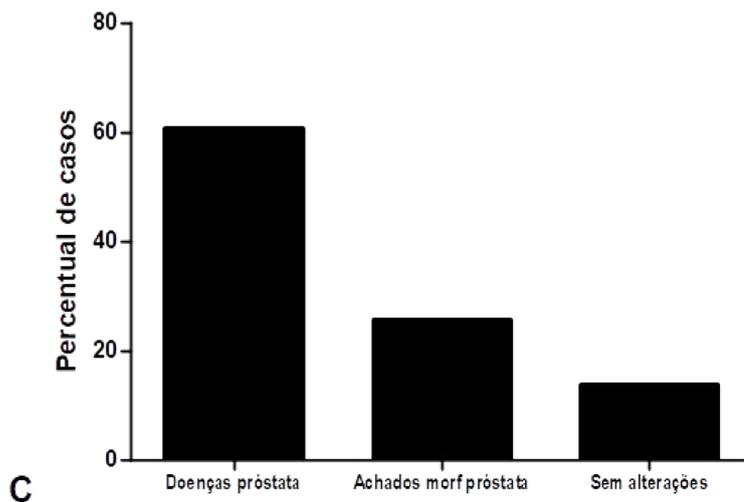
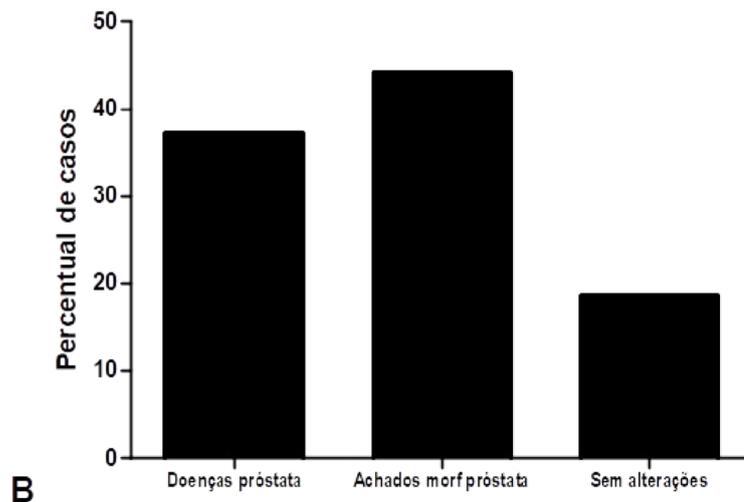


Figura 18A - Percentual de casos com os diagnósticos “doenças da próstata”, “achados morfológicos na próstata” e “próstata sem alterações” nos 94 pacientes necropsiados no HC-UFTM, no período de 1995-2016. Em **A**, as “doenças da próstata” corresponderam a 50,0% dos casos (47/94) enquanto que os “achados morfológicos na próstata” e “próstata sem alterações” a 34,0% (32/94) e a 16,0% (15/94), respectivamente. Achados morf próstata = achados morfológicos na próstata.



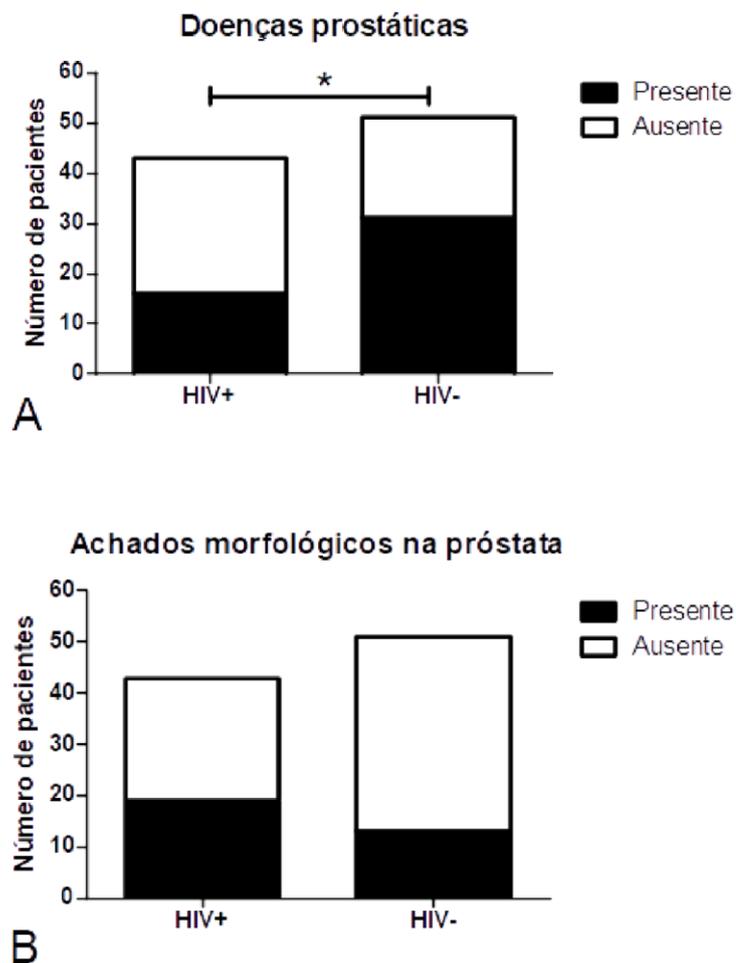
Resultados

Figuras - 18B e 18C Percentual de casos com os diagnósticos “doenças da próstata”, “achados morfológicos na próstata” e “próstata sem alterações” nos pacientes do grupo HIV(+) (**B**) e nos pacientes do grupo HIV(-) (**C**), necropsiados no HC-UFTM, no período de 1995-2016. Na figura 17B, as “doenças da próstata” corresponderam a 37,2% dos casos (16/43), os “achados morfológicos na próstata” a 44,2% (19/43) e “próstata sem alterações” a 18,6% (8/43). Em **C**: as “doenças da próstata” corresponderam a 60,8% dos casos (31/51), os “achados morfológicos na próstata” a 25,5% (13/51) e “próstata sem alterações” a 13,7% (7/51). Achados morf próstata = achados morfológicos na próstata



Resultados

Figura 19 - Presença de “Doenças da próstata” (em A) e de “Achados morfológicos na próstata” (em B) nos indivíduos dos grupos HIV(+) e HIV(-) necropsiados no HC-UFTM, no período de 1995-2016. Em **A**, observamos um maior número de indivíduos com “doenças da próstata” no grupo HIV(-) ($n=31/51$) em comparação com o grupo HIV(+) ($n=16/43$). Valores de P foram calculados pelo teste do Qui-quadrado com correção de Yates; $*P = 0,0384$. Em **B**, não existiram diferenças significativas em relação as “Alterações morfológicas na próstata” entre os grupos HIV(+) ($n=18/43$) e HIV(-) ($n=13/51$). Valores de P foram calculados pelo teste do Qui-quadrado com correção de Yates; $P = 0,0916$.



Resultados

Em relação aos diagnósticos “atrofia glandular”, “atrofia glandular mais infiltrado inflamatório” e “infiltrado inflamatório” não existiram diferenças entre os grupos HIV(+) e HIV(-) (Tabela 3).

6.5 Alterações prostáticas e idade

Como a idade é um importante fator de risco para o desenvolvimento de alterações na próstata, comparamos a idade dos homens infectados ou não pelo HIV e que apresentavam HBP, CaP, infiltrado inflamatório, atrofia glandular, atrofia glandular mais infiltrado inflamatório e também homens sem alterações observadas na análise histopatológica da próstata.

Os homens HIV(+) com HBP apresentavam idade média, à época do óbito, significativamente menor do que os homens não infectados pelo HIV e que também apresentavam HBP [HIV(+) com HBP: $36,2 \pm 3,0$ anos; HIV(-) com HBP: $52,1 \pm 3,6$ anos; $P < 0,01$; (Figura 20A).

A idade média também foi menor no grupo de pacientes HIV(+) que apresentavam CaP, mas a diferença não foi significativa [HIV(+) com CaP: $53,0 \pm 5,70$ anos; HIV(-) com CaP: $64,3 \pm 4,3$ anos; $P > 0,05$; (Figura 20B).

Nos homens HIV(+) com atrofia glandular da próstata, a idade média também foi significativamente menor do que a dos homens HIV(-) [HIV(+) com ATR: $35,6 \pm 4,3$ anos; HIV(-) com ATR: $58,3 \pm 5,4$ anos; $P < 0,01$; (Figura 20C).

Nos pacientes com atrofia glandular mais infiltrado inflamatório, o grupo HIV(+) apresentou mediana da idade menor que os indivíduos HIV(-), com diferença significativa entre as idades [HIV(+) com ATR+INF: 42 (34-56) anos; HIV(-) com ATR+INF: 63 (61-68) anos; $P < 0,05$; (Figura 20D).

Resultados

Tabela – 3 Diagnósticos relacionados a próstata de pacientes com necropsias realizadas durante o período do estudo (1995-2016), no HC-UFTM.

	Todos os pacientes		Pacientes HIV(+)		Pacientes HIV(-)		Valores de <i>P</i> *
	n	%	n	%	n	%	
Doenças da próstata							
HBP	29	30,9	11	25,6	18	35,3	0,4286
CaP	14	14,9	5	11,6	9	17,6	0,5990
NIP	4	4,3	0	0,0	4	7,8	0,1966
Achados morfológicos na próstata							
Atrofia glandular	13	13,8	7	16,3	6	11,8	0,7401
Atrofia glandular mais infiltrado inflamatório	10	10,6	7	16,3	3	5,9	0,1960
Infiltrado inflamatório	9	9,6	5	11,6	4	7,8	0,7876
Próstata sem alterações	15	16,0	8	18,6	7	13,7%	0,7884
Total	94	100	43	100	51	100	

*Valores de *P* foram calculados pelo teste do Qui-quadrado, com correção de Yates. HBP: Hiperplasia benigna da próstata; CaP: câncer de próstata; NIP: neoplasia intraepitelial prostática.

A mediana da idade dos pacientes HIV(+) com infiltrado inflamatório na próstata foi menor do que a dos pacientes HIV(-), porém sem significância estatística [HIV(+) com INF: 36 (29-60) anos; HIV(-) com INF: 62,5 (55-71) anos; $P = 0,0651$; (Figura 20E).

Quando analisamos a idade dos indivíduos que não apresentavam alterações na próstata, os pacientes do grupo HIV(+) apresentaram mediana de idade menor do que a dos pacientes do grupo HIV(-), sendo esta diferença estaticamente significativa [HIV(+) com PROST NORMAL: 31,5 (26-42) anos; HIV(-) com PROST NORMAL: 44 (30-71) anos; $P < 0,05$; (Figura 20F).

Resultados

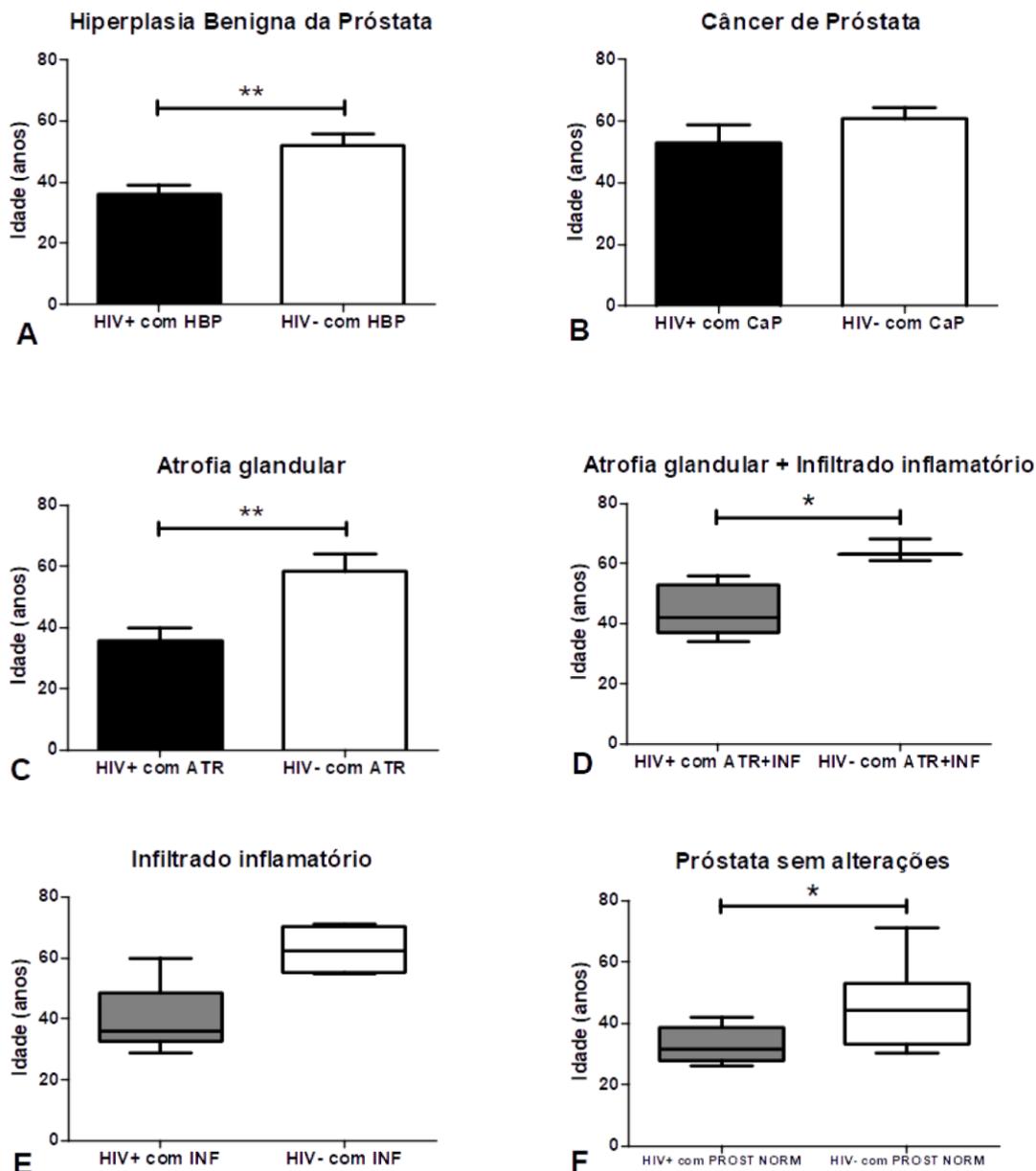
Como a HBP manifesta-se normalmente após a quarta década de vida, analisamos se existia um maior percentual de indivíduos HIV(+) com HBP, com idade inferior a 40 anos, comparado aos indivíduos HIV(-) com HBP e idade inferior a 40 anos. Os resultados mostraram um percentual maior de incidência nos homens HIV(+), sendo esta diferença estatisticamente significativa ($P < 0,05$) (Figura 21).

6.6 Análise quantitativa das células presentes no interstício prostático

A análise quantitativa das células presentes no interstício prostático foi expressa como o número de células por $0,19\text{cm}^2$ de área da próstata. A mediana (min-max) do número de células em todos os 94 pacientes foi de 864,5 (305,0-2588,0) células/ $0,19\text{cm}^2$, enquanto que nos pacientes dos grupos HIV(+) e HIV(-) foi, respectivamente, 859,0 (375,0-1902,0) e 868,0 (305,0-2588,0) células/ $0,19\text{cm}^2$. Não existiram diferenças significativas ($P > 0,05$) em relação ao número de células presentes no interstício prostático entre os grupos analisados (Figura 22).

Resultados

Figura - 20. Idade dos pacientes HIV (+) e HIV (-) com alterações morfológicas e doenças da próstata. Em A), pacientes com HBP; HIV(+): n=11; HIV(-): n=18. Teste “t” de Student, **P = 0,0046. Em B), pacientes com CaP; HIV(+): n=5; HIV(-): n=9. Teste “t” de Student, P = 0,1411. Em C), pacientes com atrofia glandular; HIV(+): n=7; HIV(-): n=6. Teste “t” de Student, **P = 0,0067. Em D), pacientes com atrofia glandular mais infiltrado inflamatório; HIV(+): n=7; HIV(-): n=3. Teste de Mann Whitney, *P = 0,0222. Em E), pacientes com infiltrado inflamatório; HIV(+): n=5; HIV(-): n=4. Teste de Mann Whitney, P = 0,0651. Em F), pacientes sem alterações na próstata; HIV(+): n=8; HIV(-): n=7. Teste de Mann Whitney, *P = 0,0237.



Resultados

Figura - 21. Número de pacientes com idade < ou \geq a 40 anos, com HBP, nos grupos HIV(+) e HIV(-). Nos grupos HIV(+) e HIV(-), 72,7% (8/11) e 27,8% (5/18) dos homens, respectivamente, tinham idade inferior a 40 anos. Valor de P foi calculado pelo teste do Qui-quadrado com correção de Yates; $*P = 0,0480$.

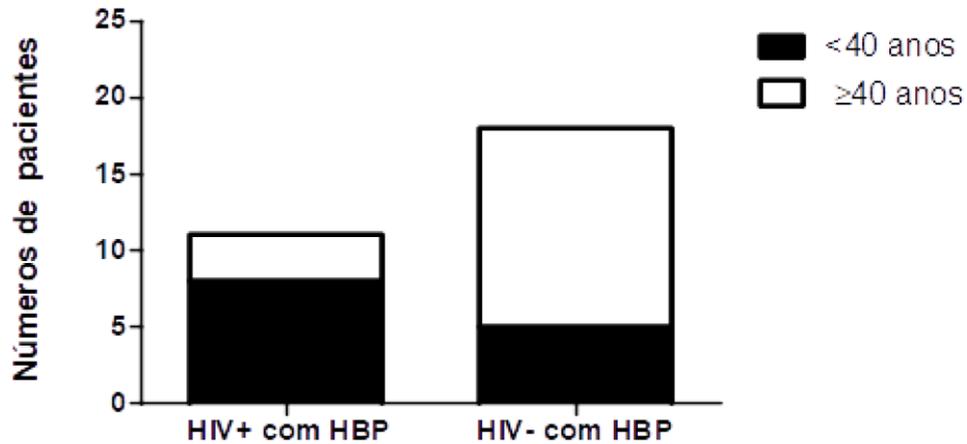
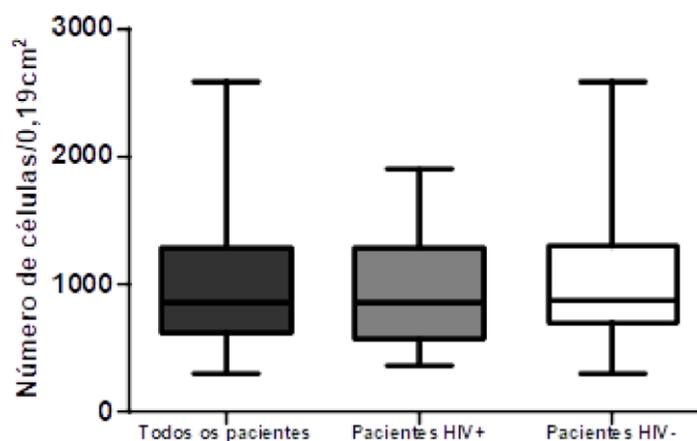


Figura - 22 Número de células/0,19cm² em todos os pacientes desta amostra e nos pacientes dos grupos HIV(+) e HIV(-). Não existiram diferenças significativas entre as medianas dos grupos analisados. “Outliers” foram detectados pelo teste de Grubbs. Valor de P foi calculado pelo teste de Kruskal-Wallis; $P = 0,5141$. Todos os pacientes (n=92/94); Pacientes HIV(+) (n=43/43); Pacientes HIV(-) (n=49/51).



Resultados

O número de células presentes no interstício prostático dos pacientes dos grupos HIV(+) e HIV(-) com ausência de alterações na próstata ou com presença de doenças ou de achados morfológicos na próstata também foi analisado.

Pacientes do grupo HIV(+) com ausência de alterações na próstata (Figura 23A), com próstatas apresentando CaP (Figura 23C), ATR (Figura 23D) ou INF (Figura 23F) tinham um número menor de células no interstício prostático do que os pacientes do grupo HIV(-). As diferenças não foram significativas em nenhuma das condições analisadas ($P > 0,05$). Já os pacientes HIV(+) que apresentavam próstatas com HBP (Figura 23B) ou com ATRF+INF (Figura 23E) tinham um número maior de células no interstício prostático, quando comparados aos pacientes HIV(-). Também nestas condições não existiram diferenças significativas ($P > 0,05$).

O número de células do interstício prostático de pacientes HIV(-) “sem alterações na próstata” foi comparado com o dos pacientes HIV(-) que apresentavam alterações prostáticas. Em todas as condições comparadas, o número de células no interstício sempre foi menor nos pacientes com o diagnóstico “sem alterações na próstata”. Diferenças significativas somente foram observadas na comparação com os pacientes que apresentavam o diagnóstico de “inflamação”, com um número de células 3,5 vezes maior nos pacientes com esta condição ($P < 0,01$) (Figura 24).

Em relação ao grupo HIV(+), o número de células do interstício prostático dos pacientes “sem alterações na próstata” também foi sempre menor que dos pacientes com afecções prostáticas, com diferença estatística somente em relação aos pacientes com diagnóstico de “atrofia mais inflamação” ($P < 0,01$) (Figura 25).

Resultados

Figura – 23A Número de células/0,19cm² presentes no interstício prostático dos pacientes dos grupos HIV(+) e HIV(-) com ausência de alterações na próstata ou com presença de doenças ou de achados morfológicos na próstata. “Outliers” foram detectados pelo teste de Grubbs. Em A) Próstata sem alterações. Mediana do número de células de pacientes pertencentes ao grupo HIV(+) [475,0 (394,0-988,0); n=7/8] e ao grupo HIV(-) [602,0 (312,0-996,0); n=6/7]. Teste de Mann Whitney (P=0,3660).

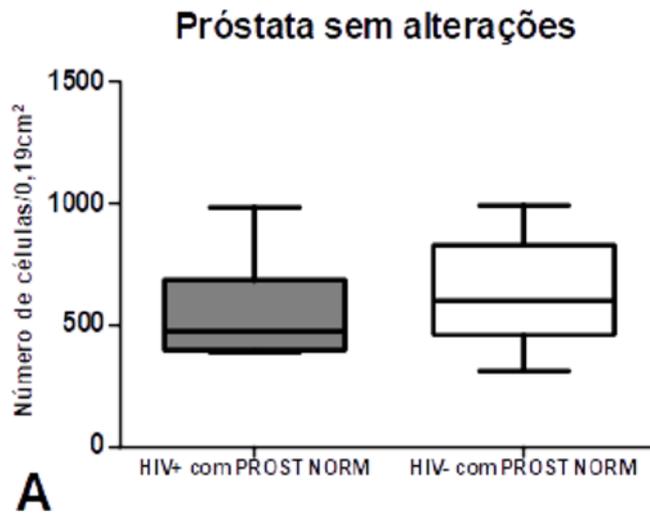
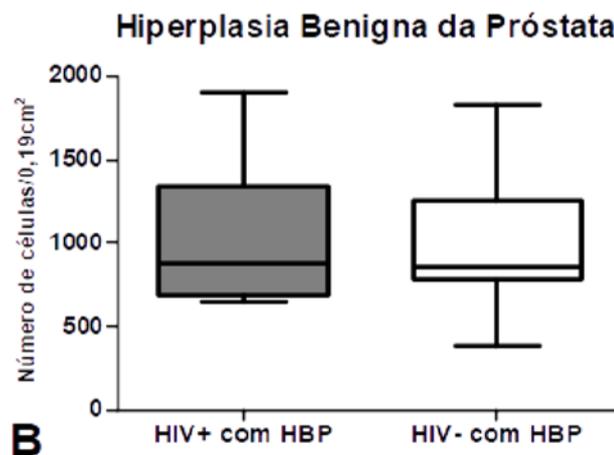


Figura – 23B Número de células/0,19cm² presentes no interstício prostático dos pacientes dos grupos HIV(+) e HIV(-) com ausência de alterações na próstata ou com presença de doenças ou de achados morfológicos na próstata. “Outliers” foram detectados pelo teste de Grubbs. Em B) Próstata com HBP. Mediana do número de células de pacientes pertencentes ao grupo HIV(+) [876,0 (645,0-1902,0); n=11/11] e ao grupo HIV(-) [862,0 (382,0-1830,0); n=17/18]. Teste de Mann Whitney (P=0,7958).



Resultados

Figura – 23C Número de células/0,19cm² presentes no interstício prostático dos pacientes dos grupos HIV(+) e HIV(-) com ausência de alterações na próstata ou com presença de doenças ou de achados morfológicos na próstata. “Outliers” foram detectados pelo teste de GrubbsEm C) Próstata com CaP. Média (\pm EPM) do número de células de pacientes pertencentes ao grupo HIV(+) [866,8 (\pm 256,2); n=5/5] e ao grupo HIV(-) [880,9 (\pm 88,1); n=8/9]. Teste “t” de Student (P=0,1866).

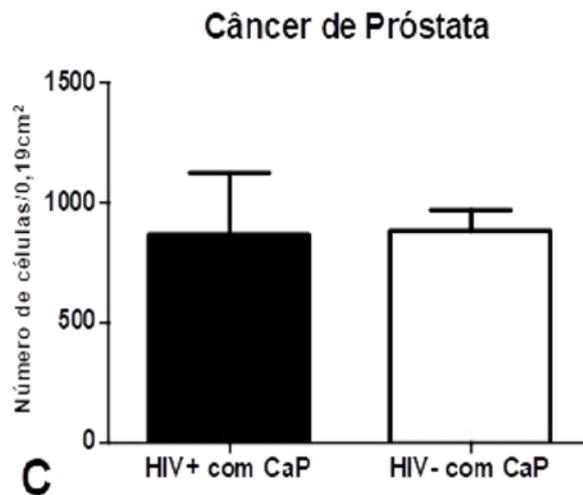
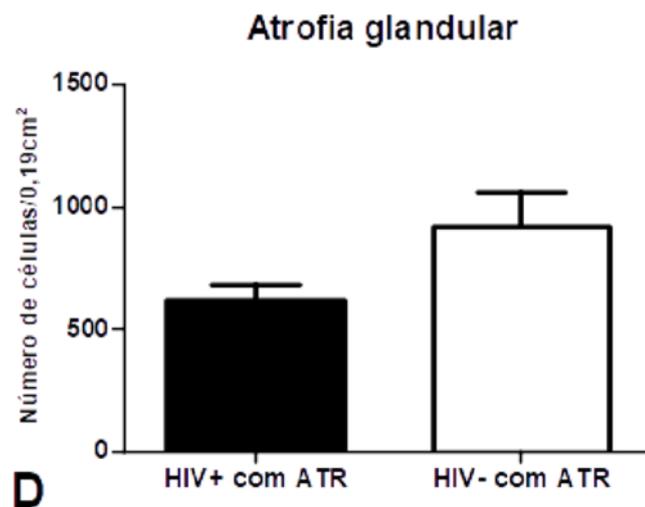


Figura – 23D Número de células/0,19cm² presentes no interstício prostático dos pacientes dos grupos HIV(+) e HIV(-) com ausência de alterações na próstata ou com presença de doenças ou de achados morfológicos na próstata. “Outliers” foram detectados pelo teste de Grubbs.Em D) Próstata com ATR. Média (\pm EPM) do número de células de pacientes pertencentes ao grupo HIV(+) [622,3 (\pm 64,8); n=6/7] e ao grupo HIV(-) [919,0 (\pm 144,5); n=6/6]. Teste “t” de Student (P=0,1102).



Resultados

Figura – 23E Número de células/0,19cm² presentes no interstício prostático dos pacientes dos grupos HIV(+) e HIV(-) com ausência de alterações na próstata ou com presença de doenças ou de achados morfológicos na próstata. “Outliers” foram detectados pelo teste de Grubbs. Em E) Próstata com ATR + INF. Mediana do número de células de pacientes pertencentes ao grupo HIV(+) [1229,0 (656,0-1408,0); n=7/7] e ao grupo HIV(-) [1138,0 (1039,0-1708,0); n=3/3]. Teste de Mann Whitney (P=1,0).

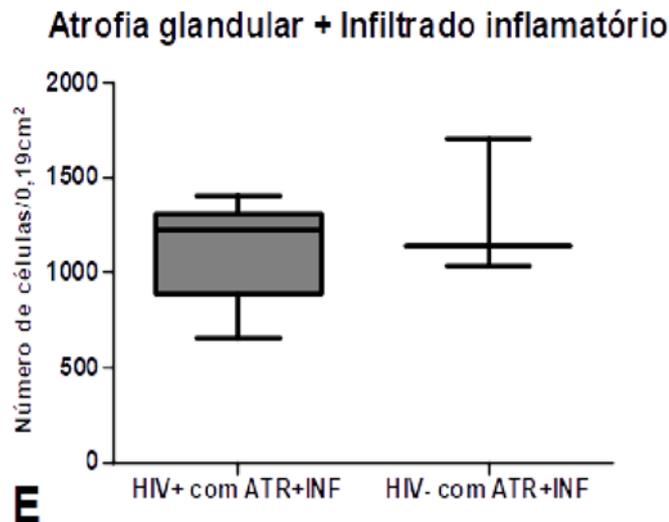
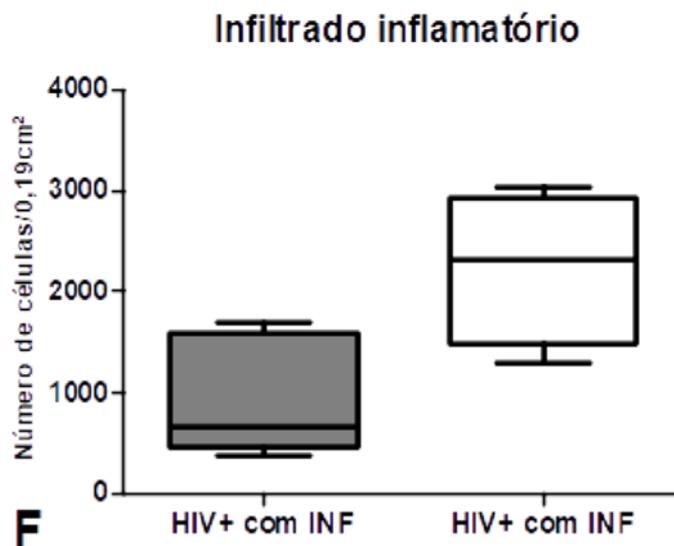


Figura – 23F Número de células/0,19cm² presentes no interstício prostático dos pacientes dos grupos HIV(+) e HIV(-) com ausência de alterações na próstata ou com presença de doenças ou de achados morfológicos na próstata. “Outliers” foram detectados pelo teste de Grubbs. Em F) Próstata com INF. Mediana do número de células de pacientes pertencentes ao grupo HIV(+) [661,0 (382,0-1694,0); n=5/5] e ao grupo HIV(-) [2320,0 (1304,0-3046,0); n=4/4]. Teste de Mann Whitney (P=0,0635).



Resultados

Figura - 24. Número de células/0,19cm² presentes no interstício prostático dos pacientes do grupo HIV (-) com próstatas normais e com próstatas com a presença de inflamação. “Outliers” foram detectados pelo teste de Grubbs. Mediana do grupo “HIV- com PROST NORMAL” foi de 602,0 células/0,19cm² (312,0-996,0) enquanto que a do grupo “HIV- com INF” foi de 2320,0 células/0,19cm² (1304,0-3046,0). A análise estatística mostrou que a diferença do número de células foi altamente significativa (Teste de Mann Whitney. $P = 0,0095$)

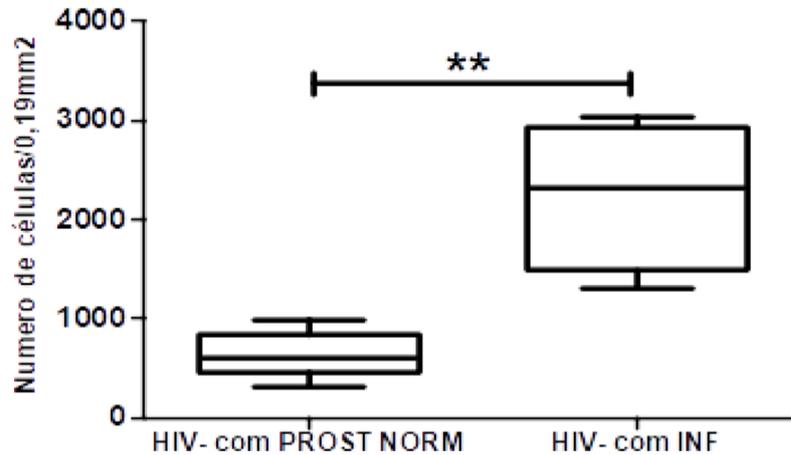
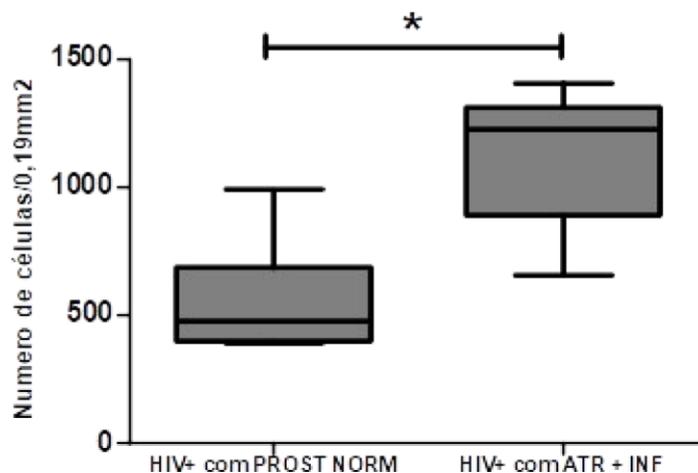


Figura - 25. Número de células/0,19cm² presentes no interstício prostático dos pacientes do grupo HIV(+) com próstatas normais e com próstatas com a presença de inflamação. “Outliers” foram detectados pelo teste de Grubbs. Mediana do grupo “HIV+ com PROST NORMAL” foi de 475,0 células/0,19cm² (394,0-988,0) enquanto que a do grupo “HIV+ com ATR+INF” foi de 1229,0 células/0,19cm² (656,0-1408,0). A análise estatística mostrou que a diferença do número de células foi altamente significativa (Teste de Mann Whitney. $P = 0,0041$)



7-DISSCUSSÃO

Discussão

7. DISCUSSÃO

O presente estudo comparou a prevalência de doenças da próstata, de alterações morfológicas na próstata, a relação destas afecções prostáticas com a idade dos pacientes, as alterações quantitativas celulares existentes no interstício prostático bem como as causas de morte em necropsias de homens infectados e não-infectados pelo HIV, de 1995 a 2016, no Hospital de Clínicas da UFTM.

A necropsia é parte relevante para o entendimento abrangente das doenças, principalmente das doenças infecciosas e particularmente daquelas relacionadas à saúde pública EM Hospitais Universitários. (ADAD SJ, et al, 1996). Em alguns casos, a necropsia apresenta papel significativo para o diagnóstico final de pacientes, mesmo com a variedade de técnicas de diagnóstico à disposição na atualidade. Achados discrepantes em relação aos diagnósticos clínicos ainda persistem nas necropsias. Assim, necropsias ainda são importantes para parte do controle de qualidade no diagnóstico e tratamento clínicos (SCHUWARTZ and HERMAN, 1996; KUIJPERS et al., 2014). Apesar de sua relevância, o número de necropsias vem sendo reduzido gradativamente. Na amostra utilizada neste estudo, constituída por pacientes que preenchiam os critérios de inclusão determinados, a realização de necropsias nos últimos 11 anos foi em quase sua totalidade inferior a média de necropsias de todo o período estudado. A diminuição no número de necropsias não é uma particularidade da Disciplina de Patologia Geral, responsável por parte das necropsias do Hospital de Clínicas da UFTM, pois, em todo o mundo, as taxas de necropsia têm diminuído nas últimas décadas (SHOJANIA and BURTON, 2008; LOUGHREY, McCLUGGAGE and TONER, 2000). Este número menor de necropsias poderia levar a uma redução de diagnósticos secundários dos

Discussão

pacientes, sem relação direta com a causa de morte, que deixariam de ser identificados, o que poderia, em última instância, até ter repercussões na saúde pública de forma geral. Particularmente em relação ao HIV, a necropsia poderia identificar parcela da população que viveu com HIV sem apresentar sintomas ou ter conhecimento de que era positiva para o vírus.

Sendo assim, a necropsia é um importante meio de compreender o curso natural das doenças e, além disso, muitos dos pacientes com SIDA não têm diagnóstico, ainda em vida, a infecção pelo HIV e as doenças oportunistas. Nesses casos, a necropsia contribui para o melhor entendimento do espectro da infecção pelo HIV, das principais doenças associadas (infecções e neoplasias) e das principais causas de morte (RIDOLFO et al, 1996; SATYANARAYANA et al, 2003; CURY et al, 2003).

A mortalidade da população infectada pelo HIV tem sido reduzida com o uso generalizado da terapia anti-retroviral (TARV). Nos EUA, a TARV tem levado a um declínio progressivo na incidência de infecções oportunistas e consequente diminuição da mortalidade (SEZGIN et al., 2018). No Japão, NISHIJIMA et al., 2020, realizaram estudo com objetivo de elucidar a mortalidade e as causas de morte em pessoas vivendo com HIV e comparar com a população geral do país, no período compreendido entre janeiro de 2005 a dezembro de 2014. Os resultados do estudo mostraram que as infecções definidoras da AIDS foram responsáveis por 15% dos óbitos, as malignidades definidoras da AIDS por 24%, as malignidades não definidoras da AIDS por 23% e outras causas não relacionadas a AIDS ou a malignidades por 39%.

Discussão

Entretanto, ainda existem diferenças importantes entre os países em relação as causas de morte nas pessoas infectadas pelo HIV. Segundo ALVES et al., 2017, as infecções são ainda a principal causa de mortalidade entre pessoas com HIV no Brasil. Nossos resultados também são semelhantes. Em nosso estudo, as doenças infecciosas foram as mais frequentes causas de morte em indivíduos HIV(+), com uma diferença altamente significativa. Nos observamos que a pneumonia e a criptococose foram as infecções mais frequentes em homens infectados pelo HIV ($p < 0,05$). Aqui, nossos resultados divergem dos apresentados na literatura, pois a tuberculose é a infecção mais frequentemente relatada, sendo a principal causa de hospitalização e morte entre adultos vivendo com HIV no mundo, incluindo o Brasil. (FORD et. Al., 2016; ALVES et al., 2017).

Em relação as causas de morte não infecciosas como um todo, a frequência foi significativamente maior nos indivíduos HIV(-), mas não existiram diferenças entre os homens infectados ou não pelo HIV, quando analisadas isoladamente.

O uso da TARV tem reduzido a mortalidade entre pessoas infectadas pelo HIV, com conseqüente aumento da expectativa de vida destas pessoas (MAY and INGLE, 2011), semelhante a expectativa de vida da população de forma geral. Doenças associadas ao envelhecimento estão emergindo como comorbidades em indivíduos HIV(+). Estas incluem doença arterial coronariana, dislipidemias, síndrome metabólica, diabetes, osteoporose e demência (De FRANCESCO, SABIN and REISS, 2020). Dentro desta perspectiva, pacientes HIV(+) também estão apresentando desordens urológicas comuns, que habitualmente afetam pessoas mais idosas.

Discussão

No nosso trabalho observamos que alterações prostáticas estavam presentes em 84,0% de todos os pacientes e a HBP foi o diagnóstico mais frequente (30,9%).

Vários estudos relataram esse resultado com a HBP representando a doença urológica mais diagnosticada em homens após a quinta década (GARRAWAY, COLLINS, LEE, 1991; McVARY, 2006). No entanto, não existem muitos estudos sobre a HBP em homens com infecção pelo HIV. Um estudo com homens dinamarqueses mostrou que indivíduos HIV (+) não apresentam um risco aumentado de serem diagnosticados com HBP (AHLSTROM et al., 2015), sugerindo que o HIV não desempenhe um papel importante no desenvolvimento de HBP em homens infectados pelo HIV. Também não mostramos diferenças na frequência da HBP em pacientes com HIV (+) em comparação com o HIV (-).

O segundo diagnóstico mais comum em todos os homens e nos homens não infectados pelo HIV foi o câncer de próstata, embora no grupo HIV (+) este diagnóstico tenha sido o quarto mais frequente. Sabe-se que a infecção pelo HIV está associada a numerosas neoplasias. Estudos relatam achados contraditórios sobre as taxas de incidência de câncer de próstata em homens infectados pelo HIV em comparação com homens não infectados (HENTRICH et al. 2017; BEDIMO et al., 2009).

Considerando que existem alguns estudos com autópsias de AIDS descrevendo apenas neoplasias malignas e que alterações podem ocorrer após a introdução da Terapia Antirretroviral (TARV), em Uberaba MG, podemos observar que a introdução da HAART em nossa região não parece ter modificado a

Discussão

frequência das neoplasias que ocorrem em pacientes com HIV. (MICHELETTI AR, et al., 2011)

Não está claro se há uma diminuição da incidência de CaP de próstata em pacientes infectados pelo HIV, embora alguns estudos demonstrem um risco ligeiramente menor de homens infectados pelo HIV quando comparados a homens não infectados pelo HIV (HENTRICH M, PFISTER D, 2017). Mesmo que o risco de câncer de próstata não se encontre aumentado no cenário do HIV, com o aumento da expectativa de vida dos homens HIV (+), em uso da TARV, provavelmente o câncer de próstata nessa população se tornará um importante problema de saúde.

Outros diagnósticos evidenciados nas autópsias foram atrofia glandular (16,3%), atrofia glandular mais infiltrado inflamatório (16,3%) e infiltrado inflamatório (11,6%) em pacientes infectados pelo HIV. Essas alterações histológicas são achados patológicos comuns na próstata. Dada a evidência de que a inflamação crônica é mais prevalente em pacientes infectados pelo HIV (DEEKS, 2009), os homens desse grupo também podem estar sujeitos a alterações histológicas aumentadas. Em nosso estudo, quando avaliadas em conjunto, a frequência dessas alterações nos homens infectados pelo HIV foi de 44,2%, enquanto nos homens não infectados pelo HIV foi de 25,5%. Quando avaliadas separadamente, a frequência dessas alterações histológicas foi maior no grupo HIV positivo, embora essas diferenças não tenham sido significativas

Além das alterações histológicas, a inflamação crônica relacionada ao HIV pode estar relacionada ao aumento da proliferação celular. Verificou-se que a inflamação crônica, sistêmica e local, está associada à HBP. Nos últimos anos, a inflamação prostática desempenha um papel crucial na patogênese e progressão da

Discussão

HBP. Foi levantada a hipótese de que o infiltrado inflamatório leva a danos nos tecidos e a um processo crônico de cicatrização de feridas, que poderia subsequentemente determinar o aumento da próstata (DE NUNZIO, et al., 2011). A inflamação crônica também pode induzir um padrão de crescimento aumentado do tecido fibromuscular na HBP (KRAMER, et al 2002). Nossos resultados, no entanto, não são suportados por estas observações. Não existiram diferenças significativas na proliferação celular entre os grupos HIV (+) e HIV (-), em todas as condições analisadas. Embora o número de células/0,19 cm² de interstício prostático tenha sido maior em homens HIV (+) com HBP quando comparado com homens HIV (+) com próstatas normais, essa diferença não foi estatisticamente significativa.

O envelhecimento representa o fator de risco mais significativo para o desenvolvimento de HBP. Ao comparar as idades de homens HIV (+) com homens HIV (-), observamos que em todas as condições analisadas a idade de homens HIV (+) era sempre menor, com diferenças estatisticamente significantes quando eles apresentavam HBP, atrofia glandular e atrofia glandular mais infiltrado inflamatório. A idade precoce de indivíduos HIV (+) com HBP evidenciada em nossos resultados é apoiada por dados da literatura que mostram a presença de comorbidades prematuras relacionadas à idade entre indivíduos infectados pelo HIV, em comparação com a população em geral (GUARALDI et al., 2011). Os resultados obtidos em relação ao início prematuro da HBP em homens HIV (+) devem ser considerados com cuidado, pois este estudo apresenta uma amostra relativamente pequena e foi realizado em uma única localidade.

8-CONCLUSÕES

Conclusões

8. CONCLUSÕES

Os resultados apresentados neste trabalho nos permitem concluir, para esta amostra utilizada, que:

As doenças infecciosas ainda são a principal causa de morte em indivíduos infectados pelo HIV;

A pneumonia e a criptococose foram as infecções mais frequentes em homens infectados pelo HIV;

Em relação as causas de morte não-infecciosas não existiram diferenças entre os homens infectados ou não pelo HIV;

A Hiperplasia benigna prostática é a afecção mais frequente, embora não existam diferenças na frequência da HBP em pacientes HIV (+), quando comparados a pacientes HIV (-);

Existiu um início precoce da HBP em homens infectados pelo HIV, sendo esta diferença altamente significativa.

REFERÊNCIAS

Referências

ADAD SJ, MACHADO ME, BATISTA FC. Residual histoplasmosis of the lung and bronchopulmonary lymph nodes in autopsies carried out in Uberaba, MG. Rev Soc Bras Med Trop. Sep-Oct;29(5):491-6. 1996.

AHLSTROM MG, KRONBORG G, LARSEN CS, PEDERSEN T, PEDERSEN G, GERSTOFT J, OBEL N. Incidence of benign prostate hypertrophy in Danish men with and without HIV infection. AIDS. 29:2315-22; 2015.

ALVES DN, BRESANI-SALVI CC, BATISTA JL, XIMENES RAA, MIRANDA-FILHO DB, MELO HRL, ALBUQUERQUE MFPM. Use of the Coding Causes of Death in HIV in the classification of deaths in Northeastern Brazil. Rev Saude Publica.; 51:88; 2017.

ALVES PM, LEITE PHAS, MARCELINO CF, BRASILEIRO ACCM, FIGUEIRÊDO RLQG, FIGUEIRÊDO EQG. Perfil Epidemiológico dos Pacientes HIV+ submetidos a tratamento de drogas antiretrovirais atendidos no Hospital Universitário Alcides Carneiro, em Campina Grande – PB. J Brás Doenças Sex Transm, 16(4): 38-42. 2004.

AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. (2009). Prostate Cancer Staging? Retrieved January 15, 2015

ANTON RC, KATTAN MW, CHAKRABORTY S, WHEELER TM: Postatrophic hyperplasia of the prostate. Lack of association with prostate cancer. Am J Surg Pathol. 23:932-6. 1999.

AUMÜLLER G, SEITZ J. Protein secretion and secretory process in male accessory sex gland. Int. Ver. Citol., Germany, v.121, p.127-231, 1990.

BANCROFT, JD; STEVENS, A. Teory and Practice of Histological Techniques. 4 ed.Nova York: Churchill Livingstone, 1996.

BEDIMO RJ, MCGINNIS KA, DUNLAP M, RODRIGUEZ-BARRADAS MC, JUSTICE AC. Incidence of non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected versus noninfected

Referências

patients in HAART era: impact of immunosuppression. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 52:203-208; 2009.

BEGLEY LA, KASINA S, MACDOANLD J, MACOSKA JA: The inflammatory microenvironment of the aging prostate facilitates cellular proliferation and hypertrophy. *Cytokine.* 43:194-199; 2008.

BILLIS A, MAGNA LA. Prostate elastosis: a microscopic feature useful for the diagnosis of postatrophic hyperplasia. *Arch Pathol Lab Med.*124:1306-9. 2000.

BILLIS A, Prostatic atrophy: An autopsy study of a histologic mimic of adenocarcinoma. *Mod Pathol.*11:47-54. 1998.

BILLIS, A. Uropatologia: próstata. Guia prático para o diagnóstico anatomopatológico. Goiânia: Editora UFG, 212p. 2003.

BOGET S, CERESER C, PARVAZ P, LERICHE A, CERESER C, PARVAZ P, LERICHE A, REVOL A. Fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) is over expressed in benign prostatic hyperplasia whereas FGFR2-IIIc and FGFR3 are not. *Eur. J. Endocrinol.*, v.145, p.303-10, 2001.

BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE. Boletim Epidemiológico. Dados e pesquisas em DST/ AIDS. Brasília (DF): Ano V (1) 2017.

BRASIL MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 1.631, de 01 de outubro de 2015. Aprova critérios e parâmetros para o planejamento e programação de ações e serviços de saúde no âmbito do SUS. Diário Oficial [da] União, Brasília, DF, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de informação sobre mortalidade (SIM). Brasília, DF: MS, [2018]. Disponível em: . Acesso em: 8 jan. 2018.

BRASILEIRO FILHO G. Bogliolo: Patologia – 7ª edição, Rio de Janeiro – Guanabara Koogan, 2006.

BUYOUNOUSKI MK, CHOYKE PL, MCKENNEY JK, SARTOR O, HM SANDLER HM, AMIN MB, KATTAN MW, AND LIN DW. Prostate Câncer – Major Changes in the

Referências

American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. CA Cancer J Clin. May 06; 67(3): 245–53. 2017.

CARSON C, RITTMASER R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. Urology, v.61, p. 2-7, 2003.

CARTER HB, ALBERTSEN PC, BARRY MJ, ETZIONI R, FREEDLAND SJ, GREENE KL, HOLMBERG L, KANTOFF P, KONETY BR, MURAD MH, PENSON DF, and ZIETMAN AL. Early Detection of Prostate Cancer: AUA Guideline. J Urol. August; 190(2): 419–426. 2013

CARTER HV & GRAY H. Anatomy of the Human Body (See "Livro" section below) Bartleby.com-Gray's Anatomy, Plate 1160. 1918.

CHEVILLE JC, BOSTWICK DG: Postatrophic hyperplasia of the prostate. A histologic mimic of prostatic adenocarcinoma. Am J Surg Pathol.19:1068-76. 1995.

COAKLEY F, HRICAK H. Radiologic anatomy of the prostate gland: a clinical approach. Radiol. Clin. North Am., v.38, p.13-30, 2000.

COGHILL AE, SHIELS MS, RYCROFT RK, COPELAND G, FINCH JL, HAKENEWERTH AM, PAWLISH KS, ENGELS EA. Rectal squamous cell carcinoma in immunosuppressed populations: is this a distinct entity from anal cancer? AIDS. v. 30, n.1, p.105-12, 2016.

CORRIGAN KL, WALL KC, BARTLETT JA, SUNEJA G. Câncer disparities in people with HIV: A systematic review of screening for non-AIDS-defining malignancies. Cancer. Mar 15;125(6):843-853. 2019.

CRUM NF, SPENCER CR, AMLING CL. Prostate carcinoma among men with human immunodeficiency virus infection. Cancer. Jul 15;101(2):294-9,2004.

CUNHA GR, BIGSBY RM, COOPLE PS, SUGMURA Y. Stromal-epithelial interactions in adult organs. Cell. Diff., v.17, p.137-48, 1985.

Referências

DE FRANCESCO D, SABIN CA, REISS P. Multimorbidity patterns in people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 15(2):110-117; 2020.

DE LIMA MA, DOS SANTOS JA, LAZO J, SILVA-VERGARA ML, DOS SANTOS LA, DOS SANTOS VM. Cryptococcus infection limited to the prostate in an AIDS patient with disseminated mycobacteriosis. A necropsy report. *Rev Soc Bras Med Trop*. Nov-Dec;30(6):501-5. 1997

DE MARZO AM, MARCHI VL, EPSTEIN JI, NELSON WG: Proliferative inflammatory atrophy of the prostate. Implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol*.155:1985-92. 1999.

DE MARZO AM, PLATZ EA, SUTCLIFFE S, XU J, GRONBERG H, DRAKE CG, NAKAI Y, ISAACS WB, NELSON WG. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat.Rev. Cancer*, v. 7, n. 4, p. 256–69, 2007.

DE NUNZIO C, KRAMER G, MARBERGER M, MONTIRONI R, SCHRODER F, SCIARRA A et al.: The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer:the role of inflammation. *Eur Urol*. 60:106–117; 2011.

DEEKEN JF, TJEN-A-LOOI A, RUDEK MA, OKULIAR C, YOUNG M, LITTLE RF, DEZUBE BJ. The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*; 55(9):1228-35. 2012.

DEEKS SG, PHILLIPS AN: HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ*. 338: a3172; 2009.

DEEKS SG: Immune dysfunction, inflammation, and accelerated aging in patients on antiretroviral therapy. *J Top HIV Med*. 17:118-123; 2009.

DESHMUKH N, SUTTON J, DODSON AR, SMITH PH, KE Y, FOSTER CS. Differential expression of acidic and basic fibroblast growth factors in benign prostatic hyperplasia identified by immunohistochemistry. *Br. J. Urol.*, v.80, p. 869- 74, 1997.

Referências

DONJACOUR AA, CUNHA GR. Assessment of protein secretion in tissue recombinants made of urogenital sinus mesenchyme and urothelium from normal or androgenintensive mice. *Endocrinol.* v.132, p.2342-50, 1993.

EDGE SB, BYRD DR, COMPTON CC, FRITZ AG, GREENE FL, TROTTI A. Editores. *Manual de estadiamento do câncer AJCC (7ª ed)*. Nova Iorque, NY: Springer; 2010.

Em:<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//informativo-deteccao-precoce-numero-2>. 2017.

EPSTEIN JI, ALLSBROOK JR WC, AMIN MB, EGEVAD LL; The ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol*; 29:1228-42, 2005.

EPSTEIN JI, AMIN MB, REUTER VE, HUMPHREY PA., Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* Apr;41(4): 2017.

EPSTEIN JI. Doenças não neoplásicas da próstata Bostwick DG Eble JN eds. *Patologia Cirúrgica Urológica* , p. 307 -340, Mosby St. Louis, MO 1997.

FERLAY J, SOERJOMATARAM I, ERVIK M, DIKSHIT R, ESER S, MATHERS C, REBELO M, PARKIN DM, Forman D, BRAY F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in Globocan 2012. *International Journal Cancer*: 136, E359-E386, 2015.

FERLAY J, STELIAROVA-FOUCHER E, LORTET-TIEULENT J, ROSSO S, COEBERGH J.W.W, COMBER H. FORMAN D, BRAY F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*, (49) 1374–1403, 2013.

Referências

FORD N, MATTEELLI A, SHUBBER Z, HERMANS S, MEINTJES G, GRINSZTEJN B, WALDROP G, KRANZER K, DOHERTY M, GETAHUN H. TB as a cause of hospitalization and in-hospital mortality among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the International AIDS Society*, 19:207-14; 2016

GARRAWAY WM, COLLINS GN, LEE RJ: High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet*. 338:469–471; 1991.

GASS R. Benign prostatic hyperplasia: the opposite effects of alcohol and coffee intake. *BJU International*, v.90, p.649-54, 2002.

GLEASON DF, Histological classification of prostate cancer: a perspective. *Human Pathology*. Vol 23 (3), 273-9; 1992.

GLEASON DF. The Veteran's Administration Cooperative Urologic Research Group: histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In Tannenbaum M (ed.) *Urologic Pathology: The Prostate*. Lea and Febiger, Philadelphia, 171-98; 1977.

GOLDSTRAW, M. A; FITZPATRICK, J. M; KIRBY, S. What is the role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer? *BJU Int*, v. 99, n. 5, p. 966-8, May 2007.

GONZALGO ML, NAKAYAMA M, LEE SM, De MARZO AM, NELSON WG. Detecção de Metilação de GSTP1 em secreções prostáticas usando análise combinatoria de MSP. *Urologia*, 63(2): 414-8; 2004.

GOOCH, JW. Male Reproductive System. In. GARTNER LP & J. L (Eds.), *Color Textbook of Histology* (3rd ed., pp. 489–510). Philadelphia: Saunders. 2011.

GUARALDI G, ORLANDO G, ZONA S, MENOZZI M, CARLI F, GARLASSI E, BERTI A, ROSSI E, ROVERATO A, PALELLA F. Premature age-related co-morbidities among HIV-infected persons compared to the general population. *Clin Infect Dis*.; 53:1120-1126; 2011.

Referências

GUYTON AC, HALL JE. Reproductive and hormonal functions of the Male (and functions of the pineal gland). Textbook of medical physiology. 10th ed. W. B. Saunders Company, 2000.

HACKING, C., & MAINGARD, D. J. Prostate, Gross anatomy. (2015). Consultado a 12 de dezembro de 2019, disponível em <http://radiopaedia.org/articles/prostate>.

HAYWARD SW, ROSEN MA, CUNHA GR. Stromal-epithelial interactions in the normal and neoplastic prostate. Br. J. Urol., v.2, p.18-26, 1997.

HAYWARD SW, CUNHA GR. The prostate: development and physiology. *Radiol Clin North Am.*;38(1):1-14. 2000

HENTRICH M, PFISTER D. HIV-Associated Urogenital Malignancies. *Oncol Res Treat.* 40:106-112; 2017.

HEYNS CF, GROENEVELD AD, SIGARROA NB: Urologic complications of HIV and AIDS. *Nat Clin Pract Urol.* 6:32-43; 2009.

HO E, BOILEAU TWM, BRAY TM, Dietary influences on endocrine-inflammatory interactions in prostate cancer development, *Archives of Biochemistry and biophysics*, 428, 109-17, 2004.

HSING AW, CHOKKALIGAM AP, GAO YT, MADIFAN MP, DENG J, GRIDLEY G, FRAUMENI JR JF, *Journal of The National Cancer Institute*, v.94(21), 1648-51, 2002.

HUTCHINS GM, BERMAN JJ, MOORE GW, HANZLICK R, Practice guidelines for autopsy pathology: Autopsy Committee of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*, 123:1085-92, 1999.

INSTITUO NACIONAL DO CANCER – INCA (BRASIL). Monitoramento das ações de controle do câncer de próstata. *Boletim ano 8, nº 2, julho/dezembro 2017.*

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - INCA (BRASIL). O Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde/ INCA, Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/index.asp> 2018.

Referências

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – INCA. (BRASIL) Câncer. Câncer de próstata. Disponível em: [tp://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer.2020](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer.2020)

ISAACS JT. Antagonistic effect of androgen on prostatic cell death. *The Prostate*, v.5, p. 545-57, 1984. Isaacs JT. Etiology of benign prostatic hyperplasia. *Eur. Urol.*, v.25, n. 1, p. 6-9, 1994.

JANSSEN M, ALBRICHT M, MOSCHLER O, RENNEBERG H, FRITZ B, AUMULLER G, KONRAD L. Cell lineage characteristics of human prostatic stromal cells cultured in vitro. *Prostate*, v.43, p.20-30, 2000.

JOHNSTON SD, KAMOLPATANA K, ROOT-KUSTRITZ MV, JOHNSTON GR. Prostatic disorders in the dog. *Animal Reproduction Science* 60–61,405–15, 2000.

KASSEN A, SUTKOWSKI DM, AHN H, SENSIBAR JA, KOZLOWSKI JM, LEE C. Stromal cells of the human prostate: initial isolation and characterization. *Prostate*, v.28, p.89-97, 1996.

KRAMER G, STEINER GE, HANDISURYA A, STIX U, HAITEL A, KNERER B: Increased expression of lymphocyte-derived cytokines in benign hyperplastic prostate tissue, identification of the producing cell types, and effect of differentially expressed cytokines on stromal cell proliferation. *Prostate*.52:43-58; 2002.

KUIJPERS CCHJ, FRONCZEK J, VAN DE GOOT FRW, NIESSEN HWM, VAN DIEST PJ, & JIWA M. The value of autopsies in the era of high-tech medicine: discrepant findings persist. *Journal of Clinical Pathology*, 67(6), 512–519; 2014.

LABAT-ROBERT J, BIHARI-VARGA M, ROBERT L. Extracellular matrix. *FEBS Lett.*, v.268, n. 2, p.368-393, 1990.

LEDERGERBER B, TELENTI A, EGGER M. AIDS across Europe, 1994-1998: the Euro SIDA study. *Lancet*, 356: 96-291, jul, 2000.

LIAVAG I, The Localization of Prostatic Carcinoma: An Autopsy Study. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* v.2, 65-71, 1968.

Referências

LOUGHREY MB, McCLUGGAGE WG, TONER PG. The declining autopsy rate and clinicians' attitudes. *Ulster Med J*;69:83–9; 2000.

MADELO JGS, SEBASTIÁN DFS. Tratamiento antiviral en el manejo de la infección por VIH. ¿ En dónde estamos y hacia dónde vamos? *Rev. Invest. Clín*, 56(2), 2004

MALBERGIER A, SCHÖFFEL AC. Tratamento de depressão em indivíduos infectados pelo HIV. *Rev Bras Psiquiatr*. 23(3):160-7, 2001.

MARCELLI M, CUNNINGHAM GR. Hormonal signaling in prostatic hyperplasia and neoplasia. *J. of Clinical Endoc. & Metabol.*, v.84, p.3463-8, 1999.

MARCUS JL, CHAO CR, LEYDEN WA, XU L, KLEIN DB, HORBERG MA, TOWNER WJ, QUESENBERRY JUNIOR CP, ABRAMS DI, VAN DEN EEDENSK, SILVERBERG MJ. Prostate cancer incidence and prostate-specific antigen testing among HIV-positive and HIV-negative men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 66:495-502; 2014.

MARKER PC, DONJACOUR AA, DAHIYA R, CUNHA GR. Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development. *Develop. Biol.*, v.253, p.165-74, 2003.

MATHERS CD, LONCAR D. Projections of global mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030: datasources, methods and results. Geneva: WHO, 2003 (Global programme on evidence for health policy discussion paper, v3, n.11, 442-54, 2006.

MATOS T, MARTINS L, CONDUTO E, GOMES C, SILVA M, ROCHA M, MENDES L. Os TDT no câncer da próstata, Disponível em: http://www.chln.pt/media/k2/attachments/newstdt/News_TDT_21.pdf. 2015

MAY MT, INGLE SM. Life expectancy of HIV-positive adults: a review. *Sex Health*;8:526–33; 2011.

McCONNELL JD, The Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Journal of Andrology*, v.12(6), 356-63, 1991.

Referências

McNEAL JE, Origin and evolution of benign prostatic enlargement, *Urol Clin North Am.* 17(3): 477-86; 1990

McNEAL JE, The zonal anatomy of the prostate. *The Prostate* 2(1), 35–49, 1981.

McNEAL JE. Morfologia regional e patologia da próstata. *Am J Clin Pathol*, 49, pp.347-57, 1968.

MCVARY KT: BPH: epidemiology and comorbidities. *Am J Manag Care.* 12(5 suppl):S122–128; 2006.

MEBUST WK, HOLTGREWE HL, COCKETT AT, PETERS PC. Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3.885 patients. *J Urol.* 141 (2): 243-7, 1989.

MICHELETTI AR, MACEDO AC, SILVA GB, SILVA AC, SILVA-VERGARA ML, MURTA EF, ADAD SJ. Benign and malignant neoplasias in 261 necropsies for HIV-positive patients in the period of 1989 to 2008. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* Nov-Dec;53(6):309-14, 2011.

MOORE RA, The evolution and involution of the prostate gland. *American journal of Pathology*, V.12, 599-624, 1936.

MORI H, MAKI M, OISHI K, JAYE M, IGARASHI K, YOSHIDA O, HATANAKA M. Increased expression of genes for basic fibroblast growth factor and transforming growth factor type beta 2 in human benign prostatic hyperplasia. *Prostate*, v. 16, p. 71- 80, 1990.

MUIR CS, NECTOUX J, STASZEWSKI J, The Epidemiology of prostatic cancer. *Acta Oncologica*, v.30 (2), 133-40, 1991.

MURPHY AB, BHATIA R, MARTIN IK, KLEIN DA, HOLLOWELL CMP, NYAME Y, DIELEBANZA E, KITTLES RA. Are HIV-infected men vulnerable to prostate cancer treatment disparities? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* October; 23(10): 2009-18. 2014.

Referências

MURPHY AB, MACEJKO A, TAYLOR A, NADLER RB. Prostatite crônica: estratégias de manejo. *Drugs* 69, 71-84, 2009

MURUVE, N. A.. Prostate Anatomy. (2013) Consultado a 12 dezembro de 2019, disponível em <http://emedicine.medscape.com/article/1923122-overview#a2>

NAZIAN SJ. Concentrations of free testosterone, total testosterone and androgens binding protein in the peripheral serum of male rats during sexual maturation. *J. Androl.*, v.7, p.49-54, 1986.

NELSON WG, CARTER HB, DEWEESE TL, ANTONARAKIS ES, & EISENBERGER MA.. Prostate Cancer. In J. E. Niederhuber, J. O. Armitage, J. H. Doroshow, M. B. Kastan, & J. E. Tepper (Eds.), *Abeloff's Clinical Oncology* (5th ed., pp. 1463–1496.e9). Elsevier Inc. 2014.

NELSON WG, DE MARZO AM, ISAACS WB. Câncer de próstata. *N Engl J Med.* **349**, 366-81; 2003.

NETTER FH. Atlas de Anatomia Humana, 2 ed.porto alegre: Artmed, 2000.

NISHIJIMA T, INABA Y, KAWASAKI Y, TSUKADA K, TERUYA K, KIKUCHI Y, GATANAGA H and OKA S. Mortality and causes of death in people living with HIV in the era of combination antiretroviral therapy compared with the general population in Japan. *AIDS*, 34:913–921; 2020

OPPENHEIMER JR, WILLS ML, EPSTEIN JI: Partial atrophy in prostate needle cores: another diagnostic pitfall for the surgical pathologist. *Am J Surg Pathol.* 22:440-5. 1998.

OVALLE WK, & NAHIRNEY PC. Male Reproductive System. In OVALLE WK. & NAHIRNEY PC (Eds.), *Netter's Essential Histology* (2nd ed., pp. 381–402). Saunders. 2013.

Referências

PANTANOWITZ L, BOHAC G, COOLEY TP, ABOULAFIA D, DEZUBE BJ. Human immunodeficiency virus-associated prostate cancer: clinicopathological findings and outcome in a multi-institutional study. *BJU Int.* 2008 Jun;101(12):1519-23.

PRINS CG, BIRCH L, GREENE GL. Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate. *Endocrinol.*, v.129, p. 3187-99, 1991.

QUINN M., BABB, P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part II: individual countries. *BJU Int*, v..90, n. 2, p. 174-84, 2002.

ROEHRBOM CG, and SCHWINN DA. A 1-Adrenergic receptors and their inhibitors in lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *The Journal of Urology*, 171, 1029-35. 2004.

ROEHRBORN CG. Pathology of benign prostatic hyperplasia. *Int J Impot Res. Suppl* 3:11-18. 2008.

ROY-BURMAN P, WU H, POWELL WC, HAGENKORD J, COHEN MB. Genetically defined mouse models that mimic natural aspects of human prostate cancer development. *Endocr. Relat. Cancer.* V: 11, p: 225-254, 2004.

SCHUWARTZ DA, HERMAN CJ. Editorial Response: the importance of the autopsy in emerging and reemerging infectious diseases. *Clinical Infectious Diseases*, 23(2): 248-254; 1996.

SELMAN SH, The McNeal Prostate: A Review *UROLOGY* 78 (6), 2011.

SEZGIN E, VAN NATTA ML, THORNE JE, PUHAN MA, JABS DA. Secular Trends in Opportunistic Infections, Cancers, and Mortality in Patients with AIDS during the Era of Modern Combination Antiretroviral Therapy. *HIV Med.* July ; 19(6): 411–419; 2018.

SHAPPELL SB, THOMAS GV, ROBERTS RL, HERBERT R, ITTMANN MM, RUBIN MA, HUMPHREY PA, SUNDBERG JP, ROZENGURT N, BARRIOS R, WARD JM,

Referências

CARDIFF RD. Prostate Pathology of Genetically Engineered Mice: Definitions and Classification. The Consensus Report from the Bar Harbor Meeting of the Mouse Models of Human Cancer Consortium Prostate Pathology Committee. *Cancer Res.*, v.64, p. 2270–305, 2004.

SHOJANIA KG, BURTON EC. The vanishing nonforensic autopsy. *N Engl J Med*;358:873–5; 2008.

SHUKLA ME, YU C, REDDY CA, STEPHANS KL, KLEIN EA, ABDEL-WAHAB M et al. Evaluation of the current prostate cancer staging system based on cancer specific mortality in the surveillance, epidemiology, and end results database, *Clin. Genitourin. Cancer*, v. 13, p 17–21, 2015.

SIEGEL R, MA J, ZOU Z, JEMAL A. Cancer statistics, 2014, CA. *Cancer J. Clin.* v. 64, p. 9–29, 2014.

SIERRA-MADERO JG, FRANCO. Antiretroviral treatment for HIV infection. Where we are and where we are going? *Rev Invest Clin.*Mar-Apr;56(2):222-31. 2004. Acesso em: 05 de agosto de 2019.

SILBERSTEIN J, DOWNS T, LAKIN C, KANE CJ. HIV and prostate cancer: a systematic review of the literature. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*12(1):6-12.2009

SPALTEHOLZ'S W. *The Anatomical Basis of Medicine and Surgery, Gray's Anatomy: 39th edition*, 1600 pages, Churchill-Livingstone, ISBN 0-443-07168-3 — the U.K version. 2004.

SRIGLEY JR: Benign mimickers of prostate cancer. *Mod Pathol.*17:328-48. 2004.

STANDRING S, BORLEY NR, COLLINS P, CROSSMAN AR, GATZOULIS MA, & HEALY JC. Bladder, prostate and urethra. In *Gray's Anatomy* (40th ed., pp. 1245–1259). Elsevier. 2008.

SUNG SY, CHUNG LWK. Prostate tumor-stroma interaction: molecular mechanisms and opportunities for therapeutic targeting. *Differentiation*, 70, 506-21, 2002.

Referências

TANAGHO EA, MCANINCH JW. Urologia Geral - de Smith- 16 ed.- Barueri, SP: Manole, p 406-14, 2007.

TIMOTHY J, COKER MD, and DANIEL M, DIERFELDT DO. Acute Bacterial Prostatitis: Diagnosis and Management. American Family Physician .v 93, (2), 2016.

UNTERGASSER G, MADERBACHER S, BERGER P. Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue-remodeling. Exp. Gerontology, v.40, p.121-8, 2005.

VAN DER CRUIJSEN-KOETER IW, VIS AN, ROOBOL MJ, WILDHAGEN MF, DE KONING HJ, VAN DER KWAST TH, SCHRÖDER FH. Comparison of screen detected and clinically diagnosed prostate cancer in the european randomized study of screening for prostate cancer, section Rotterdam. J Urol., v.174, n. 1, p. 121-5, 2005.

VILAMAIOR PS, FELISBINO SL, TABOGA SR, CARVALHO HF. Collagen fiber reorganization in the rat ventral prostate following androgen deprivation: a possible role for smooth muscle cells. Prostate. v. 45, p.253-8, 2000.

ANEXOS

Anexo 1 Artigo

Prostatic Changes in HIV-infected Men: Premature Age-Benign Prostatic Hyperplasia

Premature Age-HBP in HIV-infected Men

Lourimar José de Morais¹

Lenaldo Branco Rocha¹

João Saldanha²

Javier Emilio Lazo Chica³

Maria Laura Pinto Rodrigues³

1. Departament of Pathology, Institute of Biological and Natural Sciences, Federal University of Triângulo Mineiro (UFTM). Uberaba – MG, Brazil; 2. Clinical Hospital of the Federal University of Triângulo Mineiro (HC-UFTM), Uberaba - MG, Brazil. 3. Departament of Structural Biology, Institute of Biological and Natural Sciences, Federal University of Triângulo Mineiro (UFTM). Uberaba – MG, Brazil.

Key words: benign prostate hyperplasia; HIV; inflammation; autopsy; premature age

Correspondence adress: Lourimar José de Morais, Departament of Pathology, Institute of Biological and Natural Sciences, Federal University of Triângulo Mineiro (UFTM), Rua Frei Paulino, nº. 30, Bairro Abadia, CEP: 38025-180, Telephone: +55 (034)3700-6453, E-mail: lourimar.morais@uftm.edu.br

Anexo 1 Artigo

INTRODUCTION

The nature of human immunodeficiency virus (HIV) infection has been transformed from an invariably fatal disease to a chronic disorder with a relatively benign course. With increasing use and efficacy of highly active antiretroviral therapy (HAART), the mortality associated with HIV infection has decreased(1). Despite successful HAART, HIV-infected individuals may be subjects to increased chronic inflammation, leading to accelerated ageing and increased risk of comorbidity(2).

Urologic complications in patients receiving HAART are likely to be caused by adverse effects of antiretroviral medication or disorders associated with aging, such as benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (Pca) (3). BPH is a common age-related condition after the fifth decade(4). The pathogenesis of BPH is poorly understood and probably multifactorial. The aging prostate may be provides an inflammatory microenvironment that is not only chemotactic for several types of inflammatory cells but also conducive to the proliferation of cell types associated with the development of BHP(5).

In the present study, autopsy cases were retrospectively investigated to compare the frequency of illness, especially BPH, and others diseases and prostate morphological changes in HIV-infected and HIV-uninfected patients. Additionally, the quantification of cells in the glandular interstitium was performed to verify if there were differences in cell number between the analyzed groups and between in the various prostatic disorders within the same group.

Anexo 1 Artigo

MATERIAL AND METHODS

Study population, Design and Data Collection

This was an observational, cross-sectional, retrospective, descriptive and quantitative study performed from 1995 a 2016 at the Clinical Hospital of the Federal University of Triângulo Mineiro (HC-UFTM), in Uberaba city, Minas Gerais, Brazil. The Clinicial Hospital is a centre public tertiary health care. All autopsy reports performed by the General Pathology Department during this period were evaluated, regardless of cause of death or underlying disease. The criteria for inclusion in this study were: a) male patients with age older 18 years or over; b) autopsy reports properly completed; c) the prostate or prostate fragments in good condition stored in the Anatomical Parts Bank of the General Pathology Department.

The patients were divided in HIV-infected (HIV+) and HIV-uninfected (HIV-) groups. The group of HIV-infected patients was defined as those with a recorded diagnosis of HIV in their autopsy reports and with postmortem serological examination for HIV positive. The autopsy records of the subjects involved in this study were reviewed and age at death was collected.

Autopsy procedures and prostate processing

At autopsy, the entire prostate gland together with the seminal vesicles were excised and placed in 10% neutral buffered formalin. Specimens unsatisfactory for evaluation were excluded. The glands were removed from the fixative, washed in running water and separated from the surrounding tissue. The glands were cut into 4 to 5 mm thick fragments in transverse planes perpendicular to the rectal surface. A fragment of the middle third of the prostate was sectioned into 4 quadrants with part of the urethra being present in all quadrants. The fragments obtained were dehydrated, embedded in paraffin and then sectioned to produce 5 µm sections that were stained with hematoxylin and eosin (HE). The slides were observed under light microscopy by a single pathologist who performed the anatomopathological diagnosis. It was considered only the main diagnosis for the specimens involved in this study.

Quantitative analysis

Anexo 1 Artigo

The quantitative examination of prostate was performed in HE stained sections. Six random non-overlapping images per quadrant were obtained for each patient using the 10x objective of a microscope (Nikon Eclipse i50 microscope; Nikon Instruments, USA) equipped with a digital camera. These images were captured by the Image-Pro Plus software (version 6.0; Media Cybernetics, USA). Twenty-four images per patient were underwent quantitative analysis. A specially developed macro for the Image J software (National Healthy Institute) consisting of a grid containing 25 rectangles was used. Quantitative analysis was performed on 13 alternating rectangles with an area corresponding to 61,117.76 μm^2 per rectangle. The area analyzed for each image was 794,530.9 μm^2 and the total area of each patient was 19,068,741.12 μm^2 (0.19 cm^2). Only prostatic interstitial cells were counted and were expressed as number of cells per 0.19 cm^2 of tissue.

Statistical analysis

Categorical and continuous variables were compared between groups using Chi-square test with Yates' correction, Student's t- or Mann-Whitney-test. Grubb's test was used to detected outliers. Data were analyzed using GraphPad Prism (GraphPad Software Inc). Data were expressed as mean \pm SD or as median with a range. The value of $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Ethical approval

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Triângulo Mineiro (number 2.002.324).

Anexo 1 Artigo

RESULTS

During the 1995-2016 period autopsies were performed in 423 patients who died in HC-UFTM, with 166 these autopsies being from male adult patients (> 18 years old). Of these 166 male patients, those who had autopsy reports properly completed and the prostate stored in good condition were 94, being included in this study. In all patients, the median age of death was 46 (23-80) years. Forty-three (45.75%) patients were HIV(+). The median age of patients HIV(+) was 37 (23-67) years and was significantly lower than HIV(-) patients ($p < 0.0001$; Mann-Whitney test). Fifty-one (54.3%) patients were HIV(-) patients and the median age was 54 (25-80) years.

Prostatic findings

The prostate diagnosis was formulated based on the macro- and microscopic post-mortem findings with the main change found being considered the diagnosis. The prostate relate diagnoses included the following: inflammatory infiltrate, glandular atrophy, glandular atrophy plus inflammatory infiltrate, PCa, BPH, prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and without alterations.

Prostatic changes were present in 84.0% (79/94) of all patients involved in this study. The frequency in HIV(+) patients (81.4%; 35/43) was lower than HIV(-) patients (86.3%; 44/51), but no significant differences were observed between the groups ($p = 0,5797$; Chi-square test) (Figure 1). BPH was the most frequent diagnosis (30,9%; 29/94) in all patients followed by the PCa (14,9%; 14/94). In HIV(+) (25.6%; 11/43) and HIV(-) patients (35.3%; 18/51), BHP was also the most identified diagnosis but no significant differences were observed between the groups. Regarding the diagnoses there were no differences between the groups HIV(+) and HIV(-) (Table 1).

Prostatic Changes and Age

As age is an important risk factor for the development of prostate changes, we compared the age of patients infected or not with HIV and that presented BPH, PCa, inflammatory infiltrate, glandular atrophy, glandular atrophy plus inflammatory infiltrate and also patients without prostate changes. In patients HIV(+) with BPH, the age mean was

Anexo 1 Artigo

significantly lower than in HIV-uninfected patients with BPH [HIV(+): 36.2 ± 9.9 years; HIV(-): 52.1 ± 15.2 years; *t* test, $p=0.0046$; figure 2A] as well as conditions of HIV(+) patients with glandular atrophy ($p<0.05$; figure 2B) and glandular atrophy plus inflammation ($p< 0.05$; figure 2C). Seventy-three percent (8/11) of HIV(+) patients with BPH and 28% (5/18) HIV(-) patients with BPH were younger than 40 years.

Morphometric analysis

Prostate histomorphometry study was carried out for all patients and including the number of cells per 0.19cm^2 of prostate area. The median (min-max) or mean (\pm SD) of the number of cells/ 0.19cm^2 of normal or BPH and PCa prostates of patients in the HIV (+) and HIV (-) groups are given in Figure 3 as well as the median (min-max) or mean (\pm SD) of prostates with morphological changes (glandular atrophy, inflammatory infiltrate and glandular atrophy plus inflammatory infiltrate). There were no significant differences between the groups analyzed in the different diseases and prostate disorders.

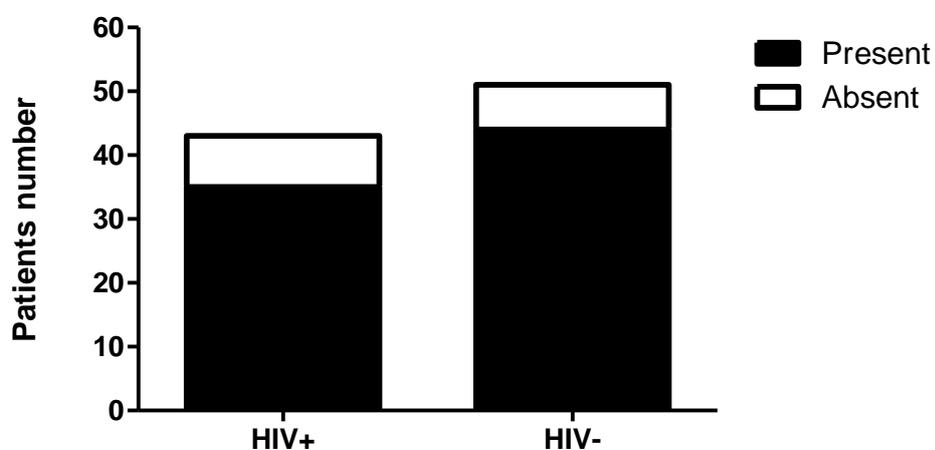


Figure 1 – Number of patients with or without prostatic changes in HIV(+) and HIV(-) groups. No significant differences were observed between the groups (Chi-square with Yates' correction; $p=0,7182$).

Anexo 1 Artigo

Table 1 – Morphological changes and prostate diseases of patients with autopsies performed during the study period (1995-2016) according to HIV-serological status

	All patients		HIV(+) patients		HIV(-) patients		P values*
	n	%	n	%	n	%	
Prostate diseases							
BPH	29	30.9%	11	25.6%	18	35.3%	0.4286
PCa	14	14.9%	5	11.6%	9	17.7%	0.5990
PIN	4	4.3%	0	0.0%	4	7.8%	0.1966
Morphological changes							
Glandular atrophy	13	13.8%	7	16.3%	6	11.8%	0.7401
Inflammatory infiltrate	9	9.6%	5	11.6%	4	7.8%	0.7876
Glandular atrophy plus inflammatory infiltrate	10	10.6%	7	16.3%	3	5.9%	0.1960
Without alterations	15	16.0%	8	18.6%	7	13.7%	0.7884

*Chi-square with Yates' correction. BPH: Benign Prostatic Hyperplasia; PCa: Prostate cancer; PIN: prostatic intraepithelial neoplasia.

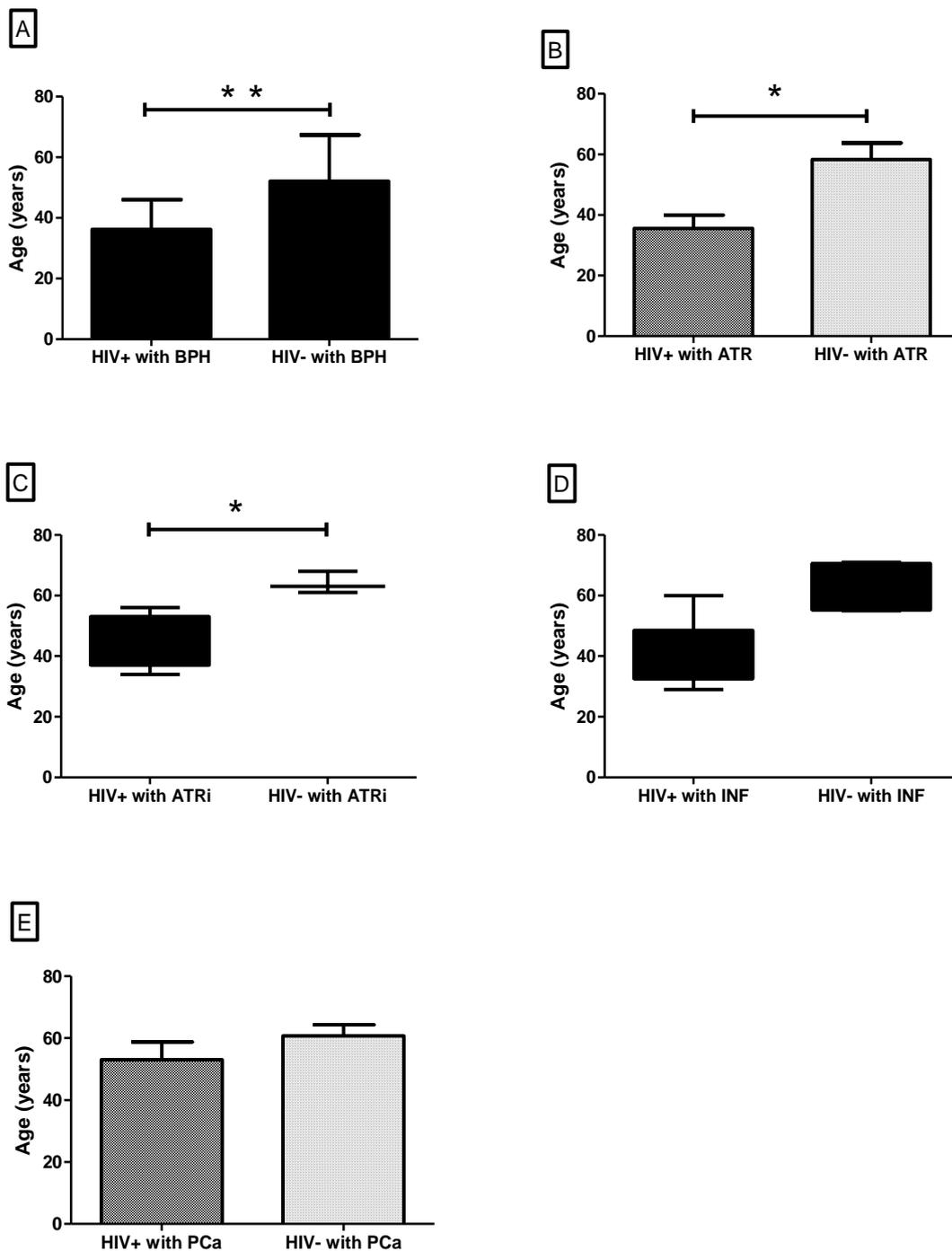


Figure 2: Age of HIV(+) and HIV(-) patients with morphological changes and prostate diseases. Grubb's test was used to detected outliers. * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$. Student's t-test and Mann-Whitney-test.

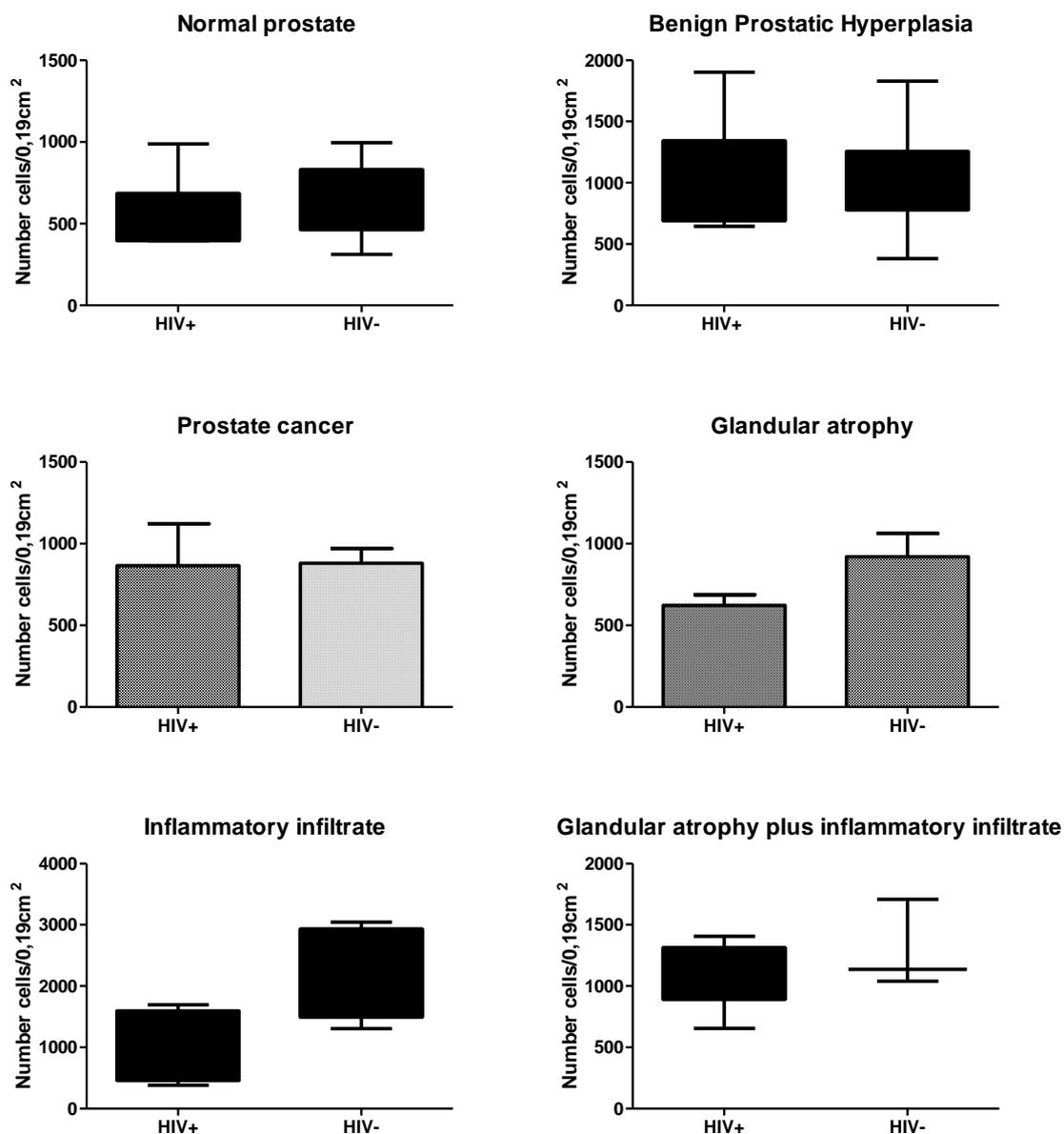


Figure 3: Cell number per 0.19cm² of prostates from HIV(+) and HIV(-) patients with morphological changes and prostate diseases. Grubb's test was used to detected outliers.

Anexo 1 Artigo

DISCUSSION

In the present study that compared the frequency of prostate illness and prostate morphological changes in autopsy cases of HIV-infected and HIV-uninfected patients from 1995 to 2016, we showed a premature onset of BPH in HIV(+) men.

We also observed that prostatic changes were present in 84.0% of all patients and BPH was the most frequent diagnosis (30.9%). Several studies reported this result with the BPH representing the most diagnosed urological disease in men after the fifth decade(4, 6). However, there are not many studies on BPH in men with HIV infection. A study of Danish men showed that HIV(+) individuals do not have an increased risk of being diagnosed with BPH(7), suggesting that HIV does not play an important role in the development of BPH in HIV-infected men. We also did not show differences in the frequency of BPH in HIV(+) patients compared to HIV(-).

The second most common diagnosis in all men and in HIV uninfected men was prostate cancer and in the HIV(+) group was the fourth diagnosis (Table 1). HIV infection is well known to be associated with numerous malignancies. However, studies report contradictory findings regarding the incidence rates of prostate cancer in HIV-infected compared to uninfected men(8, 9). It is not clear whether there is a decreased incidence of prostate cancer in HIV-infected patients although some studies showing a slightly lower risk for men positive for HIV compared to HIV(-) subjects(10). Therefore, even if the risk of prostate cancer is not increased in the setting of HIV, with the increased life expectancy of HIV(+) men on HAART, prostate cancer in this population is expected to become an important health problem.

Other diagnoses evidenced in autopsies were glandular atrophy (16.3%), glandular atrophy plus inflammatory infiltrate (16.3%) followed by inflammatory infiltrate (11.6%) in HIV infected patients. These histological changes are common pathological findings in prostate. Given the evidence that chronic inflammation is more prevalent in HIV-infected patients(11) the men in this group could also be subject to increased histological changes. In our study, when assessed together, the frequency of these changes in HIV-infected men was 44.2% while in HIV-uninfected men it was 25.5%. When assessed separately, the frequency of these histological changes was higher in the HIV-positive group, although these differences were not significant (Table 1).

Anexo 1 Artigo

In addition to histological changes, HIV-related chronic inflammation could be related to increased cell proliferation. Chronic inflammation (both systemic and local) have been found to be associated with BPH. In the last few years the role of prostatic inflammation as a crucial part of BPH pathogenesis and progression has emerged. Interestingly, it has been hypothesised that inflammatory infiltrate leads to tissue damage and to a chronic process of wound healing that might subsequently determinate prostatic enlargement(12). Chronic inflammation may also induce an increased growth pattern of fibromuscular tissue in BPH(13). Our results, however, are not supported by this observation. There were no significant differences in cell proliferation between the HIV(+) and HIV(-) groups in all conditions analyzed (Figure 3). Although the number of cells per 0.19cm² of prostatic interstitium was higher in HIV(+) men with BPH when compared to unaffected prostates of HIV(+) men, this difference was not statistically significant.

Ageing represents the most significant risk factor for the developing of BPH. When comparing the ages of HIV(+) men with those of HIV(-), we observed that under all conditions analyzed the age of HIV(+) men was always lower, with statistically significant differences in BPH, glandular atrophy and atrophy glandular plus inflammatory infiltrate (Figure 2). The early age of HIV(+) individuals with BHP evidenced in our results is supported by literature data showing the presence of premature age-related comorbidities among HIV-infected individuals compared with the general population(14). Although this study has a relatively small sample size and its single-center design, the results obtained regarding the premature onset of BPH in HIV(+) men should be considered carefully.

Anexo 1 Artigo

CONCLUSION

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is the most common benign neoplasm of aging men. The pathogenesis of BPH is poorly understood and probably multifactorial. In the present study that compared the frequency of prostate illness and prostate morphological changes in autopsy cases of HIV-infected and HIV-uninfected patients from 1995 to 2016, we showed a premature onset of BPH in HIV(+) men.

Anexo 1 Artigo

REFERENCES

1. Sezgin E, Van Natta ML, Thorne JE, Puhan MA, Jabs DA: Secular trends in opportunistic infections, cancers and mortality in patients with AIDS during the era of modern combination antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2018;19:411-419.
2. Deeks SG, Phillips AN: HIV infection, antiretroviral treatment, ageing, and non-AIDS related morbidity. *BMJ.* 2009; 338: a3172.
3. Heyns CF, Groeneveld AD, Sigarroa NB: Urologic complications of HIV and AIDS. *Nat Clin Pract Urol.* 2009; 6:32-43.
4. Garraway WM, Collins GN, Lee RJ: High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community. *Lancet.* 1991; 338:469–471.
5. Begley LA, Kasina S, MacDoanld J, Macoska JA: The inflammatory microenvironment of the aging prostate facilitates cellular proliferation and hypertrophy. *Cytokine.* 2008; 43:194-199.
6. McVary KT: BPH: epidemiology and comorbidities. *Am J Manag Care.* 2006; 12(5 suppl):S122–128.
7. Ahlstrom MG, Kronborg G, Larsen CS, Pedersen C, Pedersen G, Gerstoft J et al.: Incidence of benign prostate hypertrophy in Danish men with and without HIV infection. *AIDS.* 2015; 29:2315-2322.
8. Marcus JL, Chao CR, Leyden WA, Xu L, Klein DB, Horberg MA et al.: Prostate cancer incidence and prostate-specific antigen testing among HIV-positive and HIV-negative men. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014; 66:495-502.
9. Bedimo RJ, McGinnis KA, Dunlap M, Rodriguez-Barradas MC, Justice AC: Incidence of non-AIDS-defining malignancies in HIV-infected versus noninfected patients in HAART era: impact of immunosuppression. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009; 52:203-208.
10. Hentrich M, Pfister D: HIV-Associated Urogenital Malignancies. *Oncol Res Treat.* 2017; 40:106-112.
11. Deek S: Immune dysfunction, inflammation, and accelerated aging in patients on antiretroviral therapy. *J Top HIV Med.* 2009; 17:118-123.
12. De Nunzio C, Kramer G, Marberger M, Montironi R, Schroder F, Sciarra A et al.: The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer:the role of inflammation. *Eur Urol.* 2011; 60:106–117.

Anexo 1 Artigo

13. Kramer G, Steiner GE, Handisurya A, Stix U, Haitel A, Knerer B: Increased expression of lymphocyte-derived cytokines in benign hyperplastic prostate tissue, identification of the producing cell types, and effect of differentially expressed cytokines on stromal cell proliferation. *Prostate*. 2002; 52:43-58.
14. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E et al.: Premature age-related co-morbidities among HIV-infected persons compared to the general population. *Clin Infect Dis*. 2011; 53:1120-1126.

Anexo 2 Apresentação em Congresso

Certificamos que o trabalho científico na modalidade pôster, intitulado **ALTERAÇÕES PROSTATICAS OBSERVADAS EM NECROPSIAS DE INDIVIDUOS COM E SEM INFECÇÃO PELO HIV** dos autores **Lourimar José Morais, João Carlos Saldanha, Maria Laura Pinto Rodrigues, Vicente Paula Antunes Teixeira, Lenaldo Branco Rocha**, foi submetido para o X Congresso Internacional de Uro-oncologia, realizado no período de 4 a 6 de abril de 2019, no Hotel Sheraton WTC em São Paulo.
São Paulo-SP, 6 de abril de 2019

1



Comissão Organizadora


FERNANDO MALUF


SEBASTIÃO WESTPHAL

Apoio Institucional



A Beneficência
Portuguesa
de São Paulo



ALBERT EINSTEIN
SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA



SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA