



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Artigo de revisão

# Uso de imunobiológicos e desenvolvimento de doenças neoplásicas em pacientes com doenças reumáticas juvenis: revisão sistemática



Vanessa Patricia L. Pereira<sup>a</sup> e Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal da Bahia (UFBA), Faculdade de Medicina, Salvador, BA, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Federal da Bahia (UFBA), Departamento de Pediatria, Salvador, BA, Brasil

### INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

#### Histórico do artigo:

Recebido em 6 de fevereiro de 2016

Aceito em 8 de setembro de 2016

On-line em 29 de outubro de 2016

#### Palavras-chave:

Doenças reumáticas

Criança

Adolescente

Fatores biológicos

Neoplasias

### R E S U M O

As doenças reumáticas juvenis afetam o sistema musculoesquelético e se iniciam antes dos 18 anos. Apresentam etiologia variada, identificável ou desconhecida, porém as de natureza inflamatória autoimune têm sido associadas ao maior risco de desenvolvimento de neoplasias, independentemente do tratamento. Este artigo propõe avaliar, por meio de revisão sistemática da literatura de acordo com os critérios de qualidade Prisma (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), o risco de câncer em pacientes com doenças reumáticas juvenis e sua associação com imunobiológicos. Os critérios descritos pela iniciativa *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* foram usados para avaliar a qualidade metodológica individual dos artigos selecionados no presente estudo. Foram analisadas nove publicações, de 251 inicialmente selecionadas. Houve aumento no risco de câncer na população com doença reumática juvenil comparada com a população em geral. A maioria dos cânceres especificados foi de natureza linfoproliferativa. Sete estudos não especificaram a terapêutica ou não definiram associação entre ela e o risco de câncer. Apenas um estudo sugeriu essa associação e observou maior risco em pacientes diagnosticados nos últimos 20 anos, período de advento de novas terapias. Um estudo constatou maior risco em uma população não tratada com imunobiológicos, sugeriu tratar-se da evolução natural da doença, e não do efeito adverso da terapêutica. Os estudos demonstram aumento no risco de malignidade associada a doenças reumáticas juvenis que pode estar relacionada à atividade da doença, e não especificamente ao tratamento com imunobiológicos.

© 2016 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondência.

E-mail: [trobazzi@gmail.com](mailto:trobazzi@gmail.com) (T.C. Robazzi).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.09.001>

0482-5004/© 2016 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Biological therapy and development of neoplastic disease in patients with juvenile rheumatic disease: a systematic review

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Rheumatic disease  
Children  
Teenager  
Biological factors  
Neoplasms

Juvenile rheumatic diseases affect the musculoskeletal system and begin before the age of 18. These conditions have varied, identifiable or unknown etiologies, but those of an autoimmune inflammatory nature have been associated with an increased risk of development of cancer, regardless of treatment. This study aims to assess, through a systematic review of the literature according to Prisma (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) quality criteria, the risk of cancer in patients with juvenile rheumatic disease, and its association with biological agents. The criteria described by the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology initiative were used in order to assess the methodological quality of those individual items selected in this study. We analyzed nine publications, from a total of 251 papers initially selected. There was an increase in cancer risk in the population with juvenile rheumatic disease versus the general population. Most specified cancers were of a lymphoproliferative nature. Seven studies did not specify the treatment or not defined an association between treatment and cancer risk. Only one study has suggested this association; in it, their authors observed high risk in patients diagnosed in the last 20 years, a period of the advent of new therapies. One study found an increased risk in a population not treated with biological agents, suggesting a disease in its natural course, and not an adverse effect of therapy. Studies have shown an increased risk of malignancy associated with juvenile rheumatic disease, and this may be related to disease activity and not specifically to the treatment with biological agents.

© 2016 Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

O termo doença reumática juvenil engloba uma variedade de condições que afetam primária ou secundariamente o sistema musculoesquelético e se iniciam antes dos 18 anos. Apresentam etiologias variadas, identificáveis ou desconhecidas, dentre as quais se destacam as resultantes da desregulação do sistema imune e que estão associadas com a inflamação crônica. Assim, a maioria dos pacientes com doenças reumáticas recebe tratamento com agentes terapêuticos imunossupressores.<sup>1</sup>

Desde que as terapias com os imunobiológicos etanercepte, adalimumabe e infliximabe foram introduzidas na população pediátrica (há mais de dez anos), direcionadas para inibir o *Tumor necrosis factor alfa* (TNF- $\alpha$ ), citocina com uma vasta gama de ações pró-inflamatórias, esses notáveis medicamentos têm provado ser extremamente eficazes para o tratamento de uma ampla variedade de condições reumatológicas e inflamatórias.<sup>2,3</sup> Porém, em 2008, a *Food and Drug Administration* (FDA, órgão governamental dos Estados Unidos responsável pelo controle dos medicamentos) relatou um aumento da taxa de malignidade entre as crianças que faziam uso desses agentes, que ocorria após 30 meses de tratamento, em média.<sup>1,3</sup> Houve a identificação de 48 casos de malignidade (31 com o uso do infliximabe, dois com o uso do adalimumabe e 15 com o uso do etanercepte). Isso resultou em um inquérito que exigiu, desde novembro de 2009, avisos mais severos por meio da aplicação da “tarja preta” na caixa de todos os agentes inibidores do TNF- $\alpha$  (como uma maneira de advertir que tais medicamentos podem causar efeitos adversos graves ou até

mesmo fatais), o que aumentou a preocupação com a relação entre doença maligna e doenças reumáticas juvenis,<sup>1,3,4</sup> que já havia sido inicialmente fundamentada no aumento do risco observado em adultos com doença reumática.<sup>5-8</sup>

O relatório da FDA foi criticado por motivos metodológicos e seguido por vários estudos que têm investigado a associação entre malignidade, AIJ e outras doenças reumáticas juvenis.

Os autores objetivam determinar, por meio de revisão sistemática, o risco de câncer em pacientes com doenças reumáticas juvenis quando comparados com a população geral e se agentes imunobiológicos estão associados com neoplasias em crianças e adolescentes com doenças reumáticas.

## Métodos

Foi feita uma revisão sistemática da literatura de acordo com os critérios de qualidade *Prisma* (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). O *Prisma* consiste em uma lista com 27 itens considerados essenciais para que uma revisão sistemática ou metanálise possa reunir as evidências científicas de maneira clara e confiável.<sup>9</sup> As bases de dados eletrônicas Medline/PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), Lilacs (<http://lilacs.bvsalud.org>), Scielo (<http://www.scielo.br>) e Biblioteca Cochrane/Bireme (<http://cochrane.bireme.br/portal/php/index.php>) foram consultadas.

Para a busca na base de dados Medline/PubMed foi feita uma pesquisa da literatura orientada pela questão no contexto PPR<sup>10</sup> (Problema/Preditor/Resultado). A questão clínica elaborada foi: “Em pacientes com doenças reumáticas juvenis (P – problema), o uso de agentes imunobiológicos (P – Preditor)

**Tabela 1 – Descritores usados para a pesquisa da literatura orientada pela questão no contexto PPR (Problema/Preditor/Resultado) com o uso da base de dados Medline/PubMed**

Questão: Em pacientes com doenças reumáticas juvenis [P], o uso de agentes imunobiológicos [P] está relacionado ao desenvolvimento de doenças neoplásicas [R]?

(P) PROBLEMA	(P) PREDITOR	(R) RESULTADO
Doenças reumáticas juvenis	Agentes imunobiológicos	Doenças neoplásicas
Descritores	Descritores	Descritores
“child”, “childhood”, “adolescence”, “adolescent”, “young”, “juvenile”, “pediatric”, “rheumatic diseases”, “idiopathic arthritis”, “lupus”, “idiopathic uveitis”, “polyarteritis nodosa”	“biologics agents”, “biological therapy”, “tumor necrosis factor alpha blockers”, “TNF alpha blockers”, “tumor necrosis factor alpha inhibitors”, “TNF alpha inhibitors”, “Anti-TNF-a”, “infliximab”, “etanercept”, “adalimumab”, “MTX”	“malignancy”, “malignancies”, “neoplastic disease”, “neoplasia”, “cancer”, “lymphoma”

está relacionado ao desenvolvimento de doenças neoplásicas (R – Resultado)?” A tabela 1 expõe os descritores relacionados a cada um dos itens do PPR. Para a busca nas bases de dados Scielo, Lilacs e Biblioteca Cochrane/Bireme os mesmos descritores foram lançados em combinação booleana.

Foram incluídos artigos originais observacionais (estudos coortes, estudos retrospectivos e séries de casos) que avaliassem o desenvolvimento de doenças neoplásicas em pacientes com doenças reumáticas juvenis. Não houve restrições no que diz respeito a linguagem, localidade de condução da pesquisa ou ano de publicação.

Foram excluídos artigos duplicados, revisões da literatura, relatos com menos de cinco casos, editoriais e resumos.

A seleção dos estudos encontrados nas bases de dados foi feita de maneira independente por dois revisores por meio da avaliação de título, resumo e leitura do artigo integral

quando identificado como potencialmente elegível. Discordâncias foram ajustadas após discussão.

Os critérios descritos pela iniciativa *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (Strobe)*<sup>11</sup> foram usados para avaliar a qualidade metodológica individual dos artigos. Essa iniciativa traz um checklist com 22 itens de recomendações sobre o que deveria ser incluído em uma descrição mais precisa e completa de estudos observacionais. Os estudos são classificados como satisfatórios, quando mais de 66% dos itens explicitados estão presentes; intermediários, quando estão presentes 33-65% dos itens; ou insatisfatórios, quando menos de 32% dos itens são contemplados. A classificação de um estudo original como intermediário ou insatisfatório está relacionada à maior probabilidade de aquele estudo apresentar vieses variados.

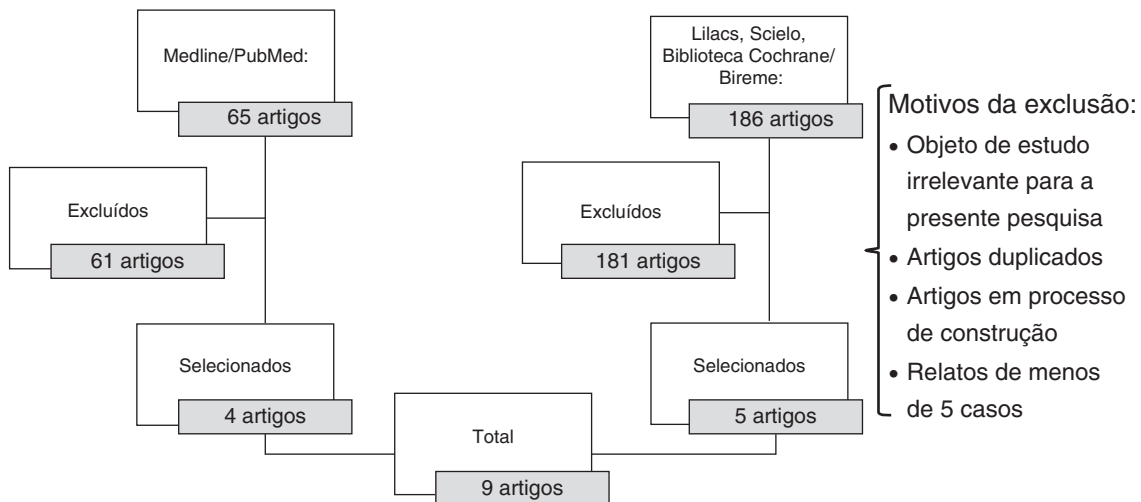
Todos os artigos incluídos na revisão foram aprovados pelos respectivos comitês de ética dos locais de coleta de dados. Para o presente estudo, em acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde, Ministério da Saúde, nº 196, de 1996, não é necessária a análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

**Resultados**

A figura 1 apresenta o processo de seleção de artigos.

Dos 65 artigos científicos pré-selecionados no fim da pesquisa na base de dados do PubMed houve exclusão de 61 artigos após análise do título e/ou resumo por fugirem do tema proposto; inclusão de quatro artigos para leitura integral. Dos 186 artigos científicos que retornaram à pesquisa nas demais bases de dados por meio das combinações booleanas, após a análise dos títulos e resumos, houve exclusão de 181 artigos por duplicidade (com os artigos gerados na busca anterior), por não representarem artigos originais ou por apresentarem temática irrelevante para o objetivo da presente pesquisa; inclusão de cinco artigos potencialmente elegíveis.

Após a leitura dos nove artigos selecionados, referências secundárias citadas nos artigos obtidos foram buscadas, porém as com relevância para este trabalho já haviam sido selecionadas por meio das buscas nas bases de dados.



**Figura 1 – Processo de seleção de artigos para a revisão sistemática.**

Portanto, esse método de busca mostrou-se irrelevante para a presente pesquisa.

As características gerais dos artigos incluídos na revisão sistemática podem ser visualizadas na [tabela 2](#) por ordem cronológica de publicação. O produto final dessa revisão sistemática, então, é a análise descritiva dos dados coletados. Metanálises não foram usadas.

Dos nove artigos selecionados,<sup>12-20</sup> três foram conduzidos no Canadá,<sup>15,16,19</sup> dois nos EUA,<sup>17,18</sup> dois na Alemanha,<sup>13,14</sup> um em Taiwan<sup>20</sup> e um na Suécia.<sup>12</sup> Apesar de esta revisão não ter restringido a inclusão de artigos quanto ao ano de publicação, todos foram escritos nos últimos cinco anos, o que evidencia o caráter atual da investigação. Dos nove artigos, oito foram estudos observacionais coortes retrospectivos<sup>12,14-20</sup> classificados como satisfatórios na iniciativa *Strobe* e um foi um relato de cinco casos.<sup>13</sup>

O total de pacientes com doenças reumáticas juvenis avaliado nos estudos que evoluíram ou não com doenças neoplásicas foi de 27.800 crianças e adolescentes. Dessa população, aproximadamente 0,5% apresentou doença neoplásica (em números absolutos houve uma incidência de 133 casos), o que foi considerado como aumento estatisticamente significativo do risco para os pacientes nessa condição (em comparação com a população em geral referida nos estudos, na qual a incidência de malignidade foi de aproximadamente 0,03%). Apenas um estudo não apoiou esse resultado.<sup>15</sup>

Embora a busca tenha abrangido doenças reumáticas de uma maneira geral, os resultados obtidos envolviam apenas estudos que tratavam de doenças reumáticas autoimunes. A maioria dos trabalhos estudou populações com AIJ (sete dos nove artigos,<sup>12-15,17,18,20</sup> cujos indivíduos participantes compreenderam 95% do número total de crianças e adolescentes com doenças reumáticas). Um trabalho<sup>16</sup> abordou uma população com LESJ (cujos indivíduos participantes compreenderam quase 3,7% do número total de crianças e adolescentes com doenças reumáticas). E um trabalho<sup>19</sup> abordou doenças reumáticas de uma maneira geral (cujos indivíduos participantes compreenderam 1,3% do número total de crianças e adolescentes com doenças reumáticas). Esse último estudo especificou que a AIJ era o diagnóstico mais comum.

Aproximadamente 22% dos cânceres foram especificados como de natureza hematológica e linfoproliferativa. A maioria dos estudos não especificou a natureza de todas as neoplasias encontradas e diversos tumores sólidos foram citados (carcinoma da glândula tireoide, carcinoma de saco vitelino, displasia cervical, carcinoma de tecidos moles, tumor cerebral, tumor no trato gastrointestinal, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma renal, pilomatricoma, entre outros).

Dois<sup>15,16</sup> dos nove artigos analisados não especificaram a terapêutica usada pelos participantes. Um estudo<sup>12</sup> observou maior risco de desenvolvimento de neoplasias em pacientes com doença reumática juvenil diagnosticada nos últimos 20 anos e levantou a hipótese de que as novas terapias adotadas a partir de 1999 que envolvem agentes biológicos estariam relacionadas. Três artigos<sup>13,14,19</sup> não conseguiram definir uma associação entre o tratamento da doença reumática juvenil e o risco de câncer. Dois estudos<sup>18,20</sup> não encontraram aumento estatisticamente significativo no risco de desenvolvimento de neoplasia nos subgrupos tratados com agentes

inibidores do TNF- $\alpha$  quando comparados com o subgrupo sem exposição a esses medicamentos. Por fim, foi constatado aumento estatisticamente significativo do risco de desenvolvimento de doenças neoplásicas em um estudo<sup>17</sup> que se propunha a avaliar essa problemática em uma população que não havia recebido tratamento com agentes biológicos.

## Discussão

Estudos epidemiológicos têm demonstrado aumento na taxa de incidência de malignidade associada a doença reumática juvenil. Apenas o estudo de Bernatsky *et al.*<sup>15</sup> publicado em 2011 no Canadá produziu resultados diferentes dos outros estudos por razões que não estão claras. Ele investigou uma população com diagnóstico de artrite idiopática juvenil (AIJ) e concluiu que nos primeiros anos após o diagnóstico o risco global de câncer não é maior. Porém os resultados relacionados a risco de cânceres específicos não foram claros e não se pôde descartar a possibilidade do aumento do risco de neoplasias hematológicas.

Simard *et al.*<sup>12</sup> foram os primeiros a publicar sobre a associação entre AIJ e incidência de malignidade. Eles conduziram um estudo do tipo retrospectivo com período de seguimento de 1969 até 2007 na Suécia. Essa coorte foi estratificada em dois subgrupos de aproximadamente 20 anos de seguimento cada um. Houve evidência de aumento no risco relativo de câncer em geral em pacientes com AIJ na coorte mais recente. Embora os dados sobre o uso de medicação específica não estivessem disponíveis para a maior parte dos anos de estudo, os autores especulam que a diferença temporal observada no risco de malignidade poderia ser por causa do uso generalizado de metotrexato (MTX) na coorte mais recente de pacientes. Cleary *et al.*<sup>21</sup> haviam publicado em 2002 uma série de casos na Inglaterra de pacientes com AIJ que foram tratados com MTX e que posteriormente desenvolveram linfomas que dão algum apoio a essa possível explicação, mas esse relatório inicial não foi seguido por um estudo controlado.

Pouco se sabe sobre a incidência de malignidade em pacientes com LESJ. O relatório de Bernatsky *et al.*<sup>16</sup> foi a única publicação encontrada sobre a temática. Embora o uso das medicações não tenha sido avaliado, os dados obtidos sugerem que o risco de incidência de malignidade em pacientes com LESJ pode estar aumentado de maneira semelhante ao que ocorre em pacientes adultos com LES.

O estudo de Beukelman *et al.*<sup>18</sup> publicado em 2012 e que envolve uma população com AIJ nos EUA avaliou mais especificamente os efeitos do uso das medicações, porém não encontrou fortes associações entre o uso de MTX ou agentes inibidores do TNF- $\alpha$  e incidência de malignidade. O estudo feito posteriormente por Kok *et al.*<sup>20</sup> em 2014 em Taiwan apoia esse resultado, porém o tamanho das amostras, os números limitados de desfechos e os tempos de seguimento (o primeiro, cinco anos e o segundo, oito anos) foram insuficientes para quaisquer conclusões definitivas.

Nordstrom *et al.*<sup>17</sup> em 2012 fizeram um estudo nos EUA que constatou aumento estatisticamente significativo do risco de câncer em população com AIJ não tratada com imunobiológicos (até três vezes maior, quando comparada com a população em geral). Esses dados levantaram a hipótese de

**Tabela 2 – Características gerais dos artigos incluídos na revisão sistemática**

Autoria/Ano	Origem	Desenho do estudo/controle	N de sujeitos (no estudo)	Objetivo	Doenças	Faixa etária	Agentes biológicos	Rate ratio (CI=95%)	Tipo de câncer	Conclusões
Simard et al., 2010 <sup>12</sup>	Estocolmo/Suécia	Estudo observacional analítico coorte retrospectivo/grupo controle com comparadores da população geral para cada caso	9.027	Determinar o risco de câncer em pacientes com AIJ, em comparação com a população em geral.	AIJ	Até 16 anos	–	RR câncer em todo o n: 1,1 (CI 0,9-1,5); RR DML em AIJ após 1987: 4,2 (CI 1,7-10,7); RR câncer geral em AIJ após 1987: 2,3 (CI 1,2-4,4).	Câncer em geral, DML	Risco elevado em pacientes com Dx de AIJ há menos de 20 anos; pode estar relacionado com atuais terapias.
Horneff, 2010 <sup>13</sup>	Sankt Augustin/Alemanha [artigo em alemão]	Relato de caso/-	5	Relato de 5 casos documentados no registro alemão de câncer em pacientes com AIJ tratados com agentes inibidores do TNF- $\alpha$ .	AIJ	Até 16 anos	MTX; Agentes inibidores do TNF- $\alpha$ (etanercepte; adalimumabe; infliximabe)	–	LNH; LH; câncer de tireoide; câncer de saco vitelino; displasia cervical	Considerar e informar riscos e benefícios do uso dos agentes biológicos; observar pacientes a longo prazo.
Bernatsky et al., 2011 <sup>15</sup>	Montreal, Quebec/Canadá	Estudo observacional analítico coorte retrospectivo/grupo controle com comparadores da população geral para cada caso	1.834	Apresentar os dados preliminares sobre a incidência de malignidade na AIJ, em comparação com as taxas da população em geral.	AIJ	Média de 8,6 anos (desvio padrão de 5,1)	–	SIR para câncer em geral: 0,12 (CI 0,0-0,70); SIR para câncer hematológico: 0,76 (CI 0,02-4,21)	LH	Logo após o Dx de AIJ, o risco global de câncer não é maior; é possível o aumento do risco de DML.
Horneff et al., 2011 <sup>14</sup>	Sankt Augustin/Alemanha	Estudo observacional analítico coorte retrospectivo/-	1.260	Revisar registros alemães de neoplasias em crianças expostas a inibidores do TNF- $\alpha$ e analisar se há um maior risco, especialmente para o linfoma.	AIJ	Até 16 anos	MTX; Agentes inibidores do TNF- $\alpha$ (etanercepte; adalimumabe; infliximabe)	–	LNH; LH; carcinoma da glândula tireoide; carcinoma de saco vitelino; displasia cervical	Pacientes com AIJ expostos a agentes biológicos ou drogas citotóxicas devem ser a longo prazo inclusive na idade adulta.

Tabela 2 – (Continuação)										
Autoria/Ano	Origem	Desenho do estudo/controle	N de sujeitos (no estudo)	Objetivo	Doenças	Faixa etária	Agentes biológicos	Rate ratio (CI = 95%)	Tipo de câncer	Conclusões
Nordstrom et al., 2012 <sup>17</sup>	Lexington, Massachusetts/EUA	Estudo observacional analítico coorte retrospectivo/grupo controle com 20 comparadores da população geral para cada caso	3.605	Estimar o risco relativo do diagnóstico de câncer incidente entre os pacientes com AIJ, em comparação com os pacientes sem AIJ.	AIJ	Média de 11 anos	–	HR: 2,8 (CI 0,9-8,3); SIR da coorte AIJ: 4,0 (CI 2,6-6,0); SIR da coorte não-AIJ: 1,4 (CI 0,6-2,6)	Linfoma; câncer de tecidos moles	Encontrou-se um risco de câncer significativo (quase 3 vezes maior) em pacientes com AIJ não tratadas com agentes biológicos.
Beukelman et al., 2012 <sup>18</sup>	Alabama/EUA	Estudo observacional analítico coorte retrospectivo/Controlado com duas coortes de crianças com Dx de doenças crônicas, sem AIJ	7.812	Determinar a taxa de incidência de malignidade relacionada ao tratamento de crianças com AIJ, em comparação com as crianças sem AIJ.	AIJ	Até 16 anos	MTX; Agentes inibidores do TNF- $\alpha$	SIR câncer em geral: 4,4 (CI 1,8-9,0); SIR agentes biológicos: 6,9 (CI 2,3-16); SIR MTX: 3,9 (CI 0,4-14); SIR agentes inibidores do TNF- $\alpha$ : 0,0 (CI 0-9,7)	Câncer cerebral; leucemia; câncer em tecidos moles; câncer no TGI	O risco de câncer parece ser maior em crianças com AIJ, mas não está associado ao uso de agentes inibidores do TNF- $\alpha$ .
Bernatsky et al., 2013 <sup>16</sup>	Montreal, Quebec/Canadá	Estudo observacional analítico coorte retrospectivo/grupo controle com comparadores da população geral para cada caso	1.020	Avaliar a incidência de câncer em LESJ.	LESJ	Até 18 anos; média de 12,6 anos (desvio padrão de 3,6)	–	SIR para câncer invasivo: 4,7 (IC 2,6-7,8); SIR para câncer hematológico: 5,2 (IC 1,1-15,2)	LNH/Leucemia	Há um aumento do risco de câncer no LESJ que pode surgir somente após os pacientes atingirem a fase adulta.
Hasija et al., 2014 <sup>19</sup>	Toronto/Canadá	Estudo observacional analítico coorte retrospectivo/-	357	Determinar a taxa, bem como fatores de risco, para pacientes com AIJ tratados com agentes biológicos desenvolverem neoplasias.	AIJ/UI/PAN	Início da doença reumática: 1,7-7,3; Dx da neoplasia: 15,3-17,9 anos	MTX; infliximabe; etanercepte	–	CNF e renal; DML; PTC; sarcoma	Pacientes com doença refratária em uso dos fármacos devem ter vigilância de rotina quanto ao surgimento de câncer.

Tabela 2 – (Continuação)

Autoria/Ano	Origem	Desenho do estudo/controlado	N de sujeitos (no estudo)	Objetivo	Doenças	Faixa etária	Agentes biológicos	Rate ratio (CI = 95%)	Tipo de câncer	Conclusões
Kok et al., 2014 <sup>20</sup>	Linkou/Taiwan	Estudo observacional analítico coorte retrospectivo/grupo controle com quatro comparadores da população geral para cada caso	2.892	Investigar a magnitude do risco associado a AIJ e seu tratamento para crianças de Taiwan desenvolverem câncer.	AIJ	Até 16 anos de idade	MTX; Agentes inibidores do TNF- $\alpha$	HR: 3,14 (CI 1,98-4,98), RR: 2,75 (CI 1,75-4,32) e IRR: 3,21 (CI 2,01-5,05) câncer; IRR: 7,38 leucemia 8,3 linfoma 11,07 sarcoma 2,08 outros.	Leucemia; linfoma; sarcoma de tecidos moles; outros	Crianças com AIJ têm risco 3x maior de câncer na Ásia Oriental; agentes biológicos não aumentam esse risco.

AIJ, artrite idiopática juvenil; CI, *confidence interval*; CNF, carcinoma nasofaríngeo; DML, doença maligna linfoproliferativa; Dx, diagnóstico; HR, *hazard ratio*; IRR, *incidence rate ratio*; LFSJ, lúpus eritematoso sistêmico juvenil; LH, linfoma Hodgkin; LNH, linfoma não Hodgkin; MTX, metotrexato; PAN, poliarterite nodosa; PTC, pilomatricoma, RR, *relative risk*; SIR, *standardized incidence ratio*; TGI, trato gastrointestinal; TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor alpha*; UI, *uveíte idiopática*.

que a incidência do câncer faria parte da história natural da doença e não seria um potencial efeito adverso de sua terapêutica. Não está claro se o grau de atividade inflamatória da doença reumática juvenil seria o fator determinante para o desenvolvimento de neoplasias, mas isso seria consistente com estudos já feitos na população adulta<sup>5-8</sup> com resultados mais consolidados e, nesse caso, seria possível que os agentes biológicos pudessem, ao contrário, reduzir o risco da incidência de malignidade por meio do melhor controle da doença e do menor dano tecidual.

É importante estarmos atentos à possibilidade da pluralidade na etiologia das neoplasias em pacientes com doenças reumatológicas juvenis, somarem-se outras influências além do uso crônico de medicações e do papel da inflamação crônica, como, por exemplo, a predisposição genética individual e, talvez, a influência ambiental, como poluição atmosférica, nutrição e estresse. O papel ambiental, apesar de pouco descrito ainda na literatura, tem sido estudado como um contribuinte potencial para o desencadeamento e a reativação de doenças autoimunes juvenis, como lúpus eritematoso sistêmico e dermatomiosite e artrite idiopática juvenil. Se considerarmos a importância da influência ambiental na etiologia das neoplasias, estudos futuros podem revelar a sua relevância na etiologia das neoplasia e doenças reumáticas.<sup>18,22</sup>

Por outro lado, nunca é demasiadamente repetitivo ressaltar a importância do olhar atento do reumatologista, clínico e pediatra para o diagnóstico de doenças malignas em crianças e adolescentes com queixas osteoarticulares, especialmente quando o quadro clínico não contempla uma doença reumática específica. Muitos crianças e adolescentes com leucemia apresentam queixas que mimetizam doenças reumáticas e são erroneamente diagnosticados, com um atraso na terapêutica e diagnóstico adequado.<sup>23</sup>

O entendimento sobre o risco de malignidade em crianças com doenças reumáticas devido ao tratamento com agentes inibidores do TNF- $\alpha$  é obscurecido pela ausência de conhecimento sobre o risco pelo próprio curso natural e processo inflamatório crônico da doença, em seus subtipos e gravidades, o que já tem sido buscado em estudos com adultos, porém os relatórios até o momento são tranquilizadores. A associação entre o uso de imunobiológicos e neoplasias sugerida pelo FDA em 2008<sup>4</sup> não foi confirmada, porém há poucos estudos sobre o risco de desenvolvimento de doenças neoplásicas na população com doença reumática juvenil, o que tornou o número limitado de desfechos encontrados insuficiente para quaisquer conclusões definitivas. Estudos com tempo de seguimento mais longo e número maior de pacientes se fazem necessários para responder mais consistentemente à questão proposta no presente estudo.

## Conclusão

Pacientes com doenças reumáticas juvenis parecem ter maior risco de desenvolver câncer. Em crianças e adolescentes com AIJ, diagnóstico mais observado nas populações estudadas, esse risco chega a ser três vezes maior, quando comparados com a população em geral, a maioria dos cânceres é de natureza hematológica e linfoproliferativa. O maior risco de incidência de doença maligna associada com doença reumática

juvenil não é exclusivamente atribuível ao tratamento com agentes biológicos.

### Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

### REFERÊNCIAS

- Mannion ML, Beukelman T. Risk of malignancy associated with biologic agents in pediatric rheumatic disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:538-42.
- Onel KB, Onel K. Anti-tumor necrosis factor therapy and cancer risk in patients with autoimmune disorders. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1024-8.
- Cron RQ, Beukelman T. Guilt by association – What is the true risk of malignancy in children treated with etanercept for JIA? *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010;8:23.
- U.S. Food and Drug Administration (2009). FDA: Cancer Warnings Required for TNF Blockers. [Acessado em 4 de agosto de 2008]. Disponível em: <<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm175803.htm>> Acesso em: 5 de Abr 2014.
- Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suiss S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2008;10:R45.
- Symmons DPM. Lymphoma and rheumatoid arthritis – Again. *Rheumatology*. 2007;46:1-2.
- Paula JFFV, Skare TL. Prevalência de doenças neoplásicas em pacientes com artrite reumatoide. *Arq Catarin Med*. 2013;42:21-6.
- Bernatsky S, Joseph L, Boivin JF, Gordon C, Urowitz M, Gladman D, et al. The relationship between cancer and medication exposures in systemic lupus erythematous: a case-cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:74-9.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
- Lopes AA. Medicina baseada em evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. *Rev Assoc Med Bras*. 2000;46:285-8.
- Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. Iniciativa Strobe: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saúde Pública*. 2010;44:559-65.
- Simard JF, Neovius M, Hagelberg S, Askling J. Juvenile idiopathic arthritis and risk of cancer: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3776-82.
- Horneff G. Malignancy and tumor necrosis factor inhibitors in juvenile idiopathic arthritis. *Z Rheumatol*. 2010;69:516-26.
- Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Moebius D, Hospach T. Report on malignancies in the German juvenile idiopathic arthritis registry. *Rheumatology*. 2011;50:2306.
- Bernatsky S, Rosenberg AM, Oen KG, Duffy CM, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, et al. Malignancies in juvenile idiopathic arthritis: a preliminary report. *J Rheumatol*. 2011;38:760-3.
- Bernatsky S, Rosenberg AM, Oen KG, Duffy CM, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, et al. Cancer risk in childhood-onset & systemic lupus. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:R198.
- Nordstrom BL, Mines D, Gu Y, Mercaldi C, Aquino P, Harrison MJ. Risk of malignancy in children with juvenile idiopathic arthritis not treated with biologic agents. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64:1357-64.
- Beukelman T, Haynes K, Curtis JR, Xie F, Chen L, Bemrich-Stolz CJ, et al. Rates of malignancy associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum*. 2012;64:1263-71.
- Hasija RP, Silverman ED, Cho S, Fung L, Benseler SM, Cameron B, et al. A170: Neoplasms in pediatric patients with rheumatic diseases exposed to biologics – A quaternary centre's experience. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66 Suppl 11: S220-1.
- Kok VC, Horng JT, Huang JL, Yeh KW, Gau JJ, Chang CW, et al. Population-based cohort study on the risk of malignancy in East Asian children with juvenile idiopathic arthritis. *BMC Cancer*. 2014;14:634.
- Cleary AG, McDowell H, Sills JA. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate complicated by the development of non-Hodgkin's lymphoma. *Arch Dis Child*. 2002;86:47-9.
- França CMP, Sallum AM, Silva CAA, Aikawa EN, Bra AL, Farhat SC. *Pediatr Reumatol online J*. 2014;12 Supl 1:P27.
- Robazzi TCMV, Barreto JHS, Silva LR, Santiago MB, Mendonca N. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29:622-6.