



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Artigo de revisão

## Incidência de neoplasias nas doenças reumatológicas autoimunes mais prevalentes: uma revisão sistemática<sup>☆</sup>

Roberta Ismael Lacerda Machado<sup>a</sup>, Alessandra de Sousa Braz<sup>b,c,\*</sup>,  
Eutilia Andrade Medeiros Freire<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

<sup>b</sup>Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

<sup>c</sup>Serviço de Reumatologia, Hospital Universitário Lauro Wanderley, João Pessoa, PB, Brasil

### INFORMAÇÕES

Histórico do artigo:

Recebido em 5 de fevereiro de 2013

Aceito em 16 de setembro de 2013

Palavras-chave:

Neoplasias

Lúpus eritematoso sistêmico

Artrite reumatoide

Síndrome de Sjögren

Esclerose Sistêmica

### RESUMO

O presente artigo é uma revisão sistemática da literatura que aborda a coexistência de neoplasias e doenças reumatológicas autoimunes, suas principais associações, tipos de cânceres e os possíveis fatores de riscos associados, com ênfase nos estudos de base populacional existentes, além de verificar a relação dessa ocorrência com o uso dos fármacos utilizados no tratamento de doenças autoimunes. Foi realizada uma busca de artigos científicos indexados na *Cochrane/BVS*, *Pubmed/Medline* e *Scielo/Lilacs* no período de 2002 a 2012. Também foi consultada a *IBICT* (biblioteca digital brasileira de teses e mestrados), com os descritores em português e inglês para as palavras: “Esclerose sistêmica”, “Artrite reumatoide”, “Lúpus Eritematoso Sistêmico” e “Síndrome de Sjögren”, correlacionando cada um com o descritor AND “neoplasias”. Os resultados mostraram que, na base de dados *IBICT*, preencheram os critérios de inclusão uma tese e uma dissertação para o descritor *LES*, nenhuma para *AR* e uma tese para *SS*. Na base de dados *Lilacs/Scielo* foram encontrados dois artigos sobre “Artrite Reumatoide” AND “neoplasias”. No *Pubmed/Medline*, a busca inicial resultou em 118 artigos; destes, preencheram os critérios e foram selecionados 41 artigos. Esta revisão observou relação entre neoplasias e as doenças reumatológicas autoimunes, tanto como fator de risco quanto de proteção, embora os mecanismos fisiopatológicos não estejam totalmente elucidados.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<sup>☆</sup> Estudo conduzido na Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil.

\* Autor para correspondência.

E-mail: alessabraz@gmail.com (A.S. Braz).

0482-5004/\$ - see front matter. © 2014 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2014.03.008>

## Incidence of neoplasms in the most prevalent autoimmune rheumatic diseases: a systematic review

### ABSTRACT

#### Keywords:

Neoplasm  
Systemic lupus erythematosus  
Sjögren's syndrome  
Rheumatoid arthritis  
Systemic sclerosis

This article is a systematic review of the literature about the coexistence of cancer and autoimmune rheumatic diseases, their main associations, cancers and possible risk factors associated, with emphasis on existing population-based studies, besides checking the relation of this occur with the use of the drugs used in the treatment of autoimmune diseases. A search was conducted of scientific articles indexed in the Cochrane / BVS, Pubmed / Medline and Scielo / Lilacs in the period from 2002 to 2012. Also consulted was the IB-ICT (Brazilian digital library of theses and Masters), with descriptors in Portuguese and English for "Systemic sclerosis", "Rheumatoid Arthritis", "Systemic Lupus Erythematosus" and "Sjögren's syndrome", correlating each one with the descriptor AND "neoplasms". The results showed that in the database IBICT a thesis and a dissertation for the descriptor SLE met the inclusion criteria, none met RA one thesis to SS. Lilacs in the database/Scielo found two articles on "Rheumatoid Arthritis" AND "neoplasms". In Pubmed/Medline the initial search resulted in 118 articles, and 41 were selected. The review noted the relationship between cancer and autoimmune rheumatic diseases, as well as a risk factor for protection, although the pathophysiological mechanisms are not known.

© 2014 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

## Introdução

A coexistência de doenças reumatológicas com neoplasias de várias origens tem sido relatada na literatura. Alterações neoplásicas podem induzir as síndromes paraneoplásicas reumáticas, assim como podem ser uma complicação tardia da doença reumatológica.<sup>1</sup>

As síndromes paraneoplásicas reumatológicas podem ocorrer durante o curso da doença neoplásica, manifestando-se simultaneamente com a evolução da neoplasia, podem preceder o seu diagnóstico por vários anos ou se desenvolver algum tempo após o diagnóstico da neoplasia. É frequentemente difícil diferenciá-las da forma idiopática, e acredita-se que a presença de tais alterações seja preditora de malignidade e evolução adversa.<sup>2-5</sup>

Segundo Szekanecz,<sup>6</sup> as neoplasias diferem das síndromes paraneoplásicas pelo fato de estas últimas não estarem relacionadas à invasão direta de um tumor ou metástase, e sim a uma variedade de mediadores biológicos delas derivados, tais como hormônios, peptídeos, anticorpos, linfócitos citotóxicos e mediadores autócrinos e parácrinos.

As doenças reumatológicas autoimunes são doenças crônicas e mais comuns no sexo feminino. Entre estas, as mais prevalentes na população incluem a artrite reumatoide (AR), o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a síndrome de Sjögren (SS) e a esclerose sistêmica (ES).<sup>7,8</sup> Tais desordens autoimunes estão associadas à ativação de linfócitos T e B autorreativos e à liberação de citocinas pró-inflamatórias que possivelmente podem aumentar o risco de câncer.<sup>9</sup> Sendo as doenças autoimunes desordens crônicas e prevalentes na população, é de se esperar que portadores de tais patologias estejam mais propensos a desenvolver neoplasias.<sup>10</sup>

A participação de fármacos imunossupressores utilizados no tratamento das doenças reumatológicas autoimunes também tem sido descrita na gênese de neoplasias. Os mecanis-

mos potenciais descritos incluem interrupção da vigilância e da destruição imunológica para células malignas, aumento da suscetibilidade à contaminação com agentes infecciosos oncogênicos, como por exemplo, os agentes virais, efeitos farmacológicos dos agentes alquilantes ou antimetabólitos sobre o ácido desoxirribonucleico (DNA), e efeitos específicos no sistema imune que podem aumentar ou diminuir as chances de uma célula transformada sobreviver e proliferar.<sup>11</sup>

Os dados na literatura relacionados a essa temática são escassos, especialmente no Brasil. O presente artigo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura sobre o assunto em função da sua importância na prática clínica, verificar as principais associações entre as doenças reumatológicas autoimunes mais prevalentes e os tipos de neoplasias, além de abordar as possíveis implicações do uso dos fármacos nessa ocorrência.

## Metodologia

### Critérios de busca

Foi utilizada a técnica da revisão sistemática, com busca de artigos científicos indexados na Cochrane/BVS, Pubmed/Medline e Scielo/Lilacs no período de 2002 a 2012. Também foi consultada a IBICT (biblioteca digital brasileira de teses e mestrados), utilizando os descritores em português e seus correspondentes em inglês: "Artrite reumatoide", "Lúpus Eritematoso Sistêmico", "Esclerose sistêmica" e "Síndrome de Sjögren", correlacionando cada um com o descritor AND "neoplasias".

### Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos no estudo artigos completos publicados nos idiomas inglês e português, no período de 2002 a 2012, que

abordassem a ocorrência de neoplasias nas doenças reumatológicas autoimunes supracitadas. Também foram selecionados artigos que descrevessem a associação de neoplasias e os principais medicamentos utilizados no tratamento daquelas doenças reumatológicas autoimunes (metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida e imunobiológicos).

Não foram incluídos na revisão relatos de casos nem artigos que relacionassem neoplasias e dermatomiosite e/ou polimiosite, devido à forte associação destas últimas com as síndromes paraneoplásicas, visando evitar viés de confusão. Também foram excluídos estudos associando a ocorrência de neoplasias com vasculites, em função de diferenças importantes na patogênese dessas patologias com as doenças autoimunes selecionadas e por serem síndromes mais raras, não fazendo parte do objetivo do estudo.

### Seleção dos estudos

A análise dos títulos e resumos quanto aos critérios de elegibilidade foi realizada por dois revisores independentes. Os casos de discordância foram analisados por um terceiro revisor.

### Apresentação dos resultados

Posteriormente à elegibilidade dos artigos realizou-se uma leitura destes e análise sobre a associação de neoplasias e as doenças reumatológicas selecionadas. Os estudos populacionais foram descritos de acordo com autor, ano, população estudada, observação quanto ao surgimento de neoplasias nos pacientes portadores de doenças autoimunes, as principais neoplasias observadas em cada doença e sua razão de incidência padronizada no Intervalo de Confiança (IC) de 95%. Também foram analisados estudos relacionando os principais fármacos utilizados na terapia dessas patologias e sua possível associação com oncogênese.

## Resultados

Na base de dados IBICT foram obtidos os seguintes resultados referentes à busca inicial: nenhuma tese/dissertação para “Esclerose sistêmica” AND “neoplasias”, uma tese com o tema “Artrite reumatoide” AND “neoplasias”, quatro teses/dissertações sobre “Lúpus Eritematoso Sistêmico” AND “neoplasias” e também quatro para “Síndrome de Sjögren” AND “neoplasias”. Preencheram os critérios de inclusão uma tese e uma dissertação para o descritor LES, nenhuma para AR e uma tese para SS. Na base de dados Lilacs/SciELO foram encontrados dois artigos sobre “Artrite Reumatoide” AND “neoplasias”, contudo apenas um discutia a questão estudada.

No Pubmed/Medline a busca inicial resultou em 118 artigos. Foram descartados do estudo relatos de síndromes paraneoplásicas e artigos sobre tratamento do câncer em pacientes com as doenças reumatológicas estudadas, sendo selecionados 41 artigos que preencheram os critérios de inclusão descritos anteriormente (fig. 1). Os resultados dos artigos por autor e ano, neoplasia e a razão de incidência padronizada (RIP) no intervalo de confiança (IC) de 95% estão representados na tabela 1, e os principais estudos populacionais por autor e ano são demonstrados na tabela 2.

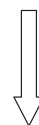
## Discussão

### Lúpus eritematoso sistêmico e neoplasias

O LES é uma doença sistêmica heterogênea que cursa com formas clínicas leves, moderadas ou graves e que pode evoluir com acometimento de vários órgãos e/ou sistemas. Devido à modernização da sua terapia e à melhora no prognóstico da doença em geral, a sobrevivência dos pacientes aumentou e, conseqüentemente, danos orgânicos crônicos e complicações tardias como malignidade tornaram-se determinantes na morbidade e na mortalidade desses pacientes.<sup>12</sup>

As vias patogênicas comuns entre o LES e as neoplasias têm sido descritas, reforçadas pelos seguintes conceitos: a alta frequência de neoplasias em pacientes com doenças autoimunes nas desordens neoplásicas; doenças autoimunes

118 artigos referentes aos descritores na língua inglesa: neoplasias AND lúpus eritematoso sistêmico, neoplasias AND esclerose sistêmica; neoplasia AND artrite reumatoide; neoplasia AND síndrome de Sjögren.



77 artigos não preencheram os critérios de inclusão/exclusão: relatos de casos, artigos sobre SPN e tratamento específico de câncer.

41 artigos referentes aos critérios estabelecidos.

**Figura 1 – Algoritmo da metodologia da seleção dos artigos encontrados no Pubmed/Medline. SPN, síndromes paraneoplásicas.**

**Tabela 1 – Principais neoplasias em cada doença autoimune e sua razão de incidência padronizada (RIP) no Intervalo de Confiança (IC) de 95%**

Doença autoimune	Razão de incidência padronizada (RIP)/Intervalo de confiança (IC) de 95% / Referências
Lúpus eritematoso sistêmico	
Risco Geral	1,25 <sup>19</sup> / 1,15 <sup>23</sup> /1,14 <sup>21</sup>
Câncer hematológico	2,75 <sup>23</sup>
Linfoma não hodgkin	2,86 <sup>19</sup> / 3,64 <sup>23</sup>
Câncer de pulmão	1,73 <sup>19</sup> / 1,37 <sup>23</sup>
Câncer hepatobiliar	2,6 <sup>23</sup> / 2,7 <sup>21</sup>
Câncer de vagina-vulva	3,27 <sup>21</sup>
Câncer de próstata	0,72 <sup>22</sup>
Síndrome de Sjögren	
Risco geral	3,25 <sup>27</sup>
Risco geral não linfoide	1,5 <sup>26</sup>
Linfoma	37,5 <sup>26</sup> / 48,1 <sup>27</sup>
Esclerose sistêmica	
Risco geral	1,5 <sup>33</sup>
Câncer de pulmão	1,6 <sup>33</sup>
Câncer hematológico	2,5 <sup>33</sup>
Artrite reumatoide	
Risco geral	1,05 <sup>41</sup>
Câncer hematológico	2,74 <sup>27</sup>
Linfoma não Hodgkin	3,54 <sup>27</sup>
Câncer de pulmão	1,63 <sup>41</sup>
Câncer colorretal	0,77 <sup>41</sup>
Câncer de mama	0,84 <sup>41</sup>

**Tabela 2 – Estudos populacionais de acordo com autor/ano/país e observação quanto ao surgimento de neoplasias nos pacientes portadores de doenças autoimunes**

Autores/ano	Base populacional/ano de pesquisa	Observação
Bjornadal et al., 2002 <sup>20</sup>	5.715 pacientes com LES; Suécia (1964 a 1995)	443 casos de neoplasias
Bernatsky et al., 2006 <sup>23</sup>	9.547 pacientes com LES; multicêntrico internacional (1970 a 2001)	431 casos de neoplasias observados; 114 óbitos
Parikh-Patel et al., 2008 <sup>21</sup>	30.478 pacientes com LES; EUA (1991 a 2002)	1.273 casos de neoplasias
Bernatsky et al., 2011 <sup>22</sup>	6.068 homens com LES acompanhados por 6,3 anos; Canadá	Câncer de próstata considerado fator de proteção
Lazarus et al., 2006 <sup>26</sup>	112 pacientes com SS; Londres (1979 a 2006)	25 casos de neoplasias
Zhang et al., 2010 <sup>27</sup>	1.320 pacientes com SS; Pequim (1990 a 2005)	Observados por 4,4 anos: 29 casos de neoplasias
Olesen et al., 2010 <sup>33</sup>	2.040 pacientes com ES; Dinamarca; (1977 a 2006)	Acompanhados por 6,4 anos: 222 casos de neoplasias.
Chen et al., 2011 <sup>37</sup>	23.644 pacientes com AR; Taiwan (1996 a 2007)	935 casos de cânceres

LES, lúpus eritematoso sistêmico; SS, síndrome de Sjögren; ES, esclerose sistêmica; AR, artrite reumatoide.

podem ocorrer como as síndromes paraneoplásicas, e o fato de que a terapia imunossupressora pode aumentar o risco do desenvolvimento de doenças malignas.<sup>13</sup> Aliado a isso, em uma publicação recente a presença de anticorpos antifosfolípidios foi considerada fator de risco para a ocorrência de eventos trombóticos e o desenvolvimento de câncer.<sup>14</sup>

Com relação à etiopatogenia, tanto o LES quanto várias doenças malignas apresentam em comum a predisposição genética, os fatores ambientais, como a radiação ultravioleta, a infecção por vírus, como o *Epstein-Barr* (EBV), o tabagismo e a obesidade, além de alterações em hormônios relacionados com as duas condições (prolactina, estrógeno e hormônios do crescimento, entre outros).<sup>15</sup>

Respostas humorais desproporcionais são consideradas fundamentais na patogênese de doenças autoimunes sistêmicas como o LES e a SS. Entre estas observam-se anormalidades de regulação do ciclo celular que interferem na proliferação e na diferenciação celulares e alterações no processo de apoptose, causando a longevidade das células B. Nesses processos, citocinas — como as interleucinas 6 (IL-6) e 10 (IL-10) — e o fator de ativação dos linfócitos B (FAL) têm mostrado um papel importante.<sup>16,17</sup>

Acredita-se que devido à estimulação antigênica crônica, as células B contribuam para o aumento dos níveis circulantes de FAL, e o comprometimento da autorregulação dessas citocinas pode iniciar um ciclo vicioso, em que níveis elevados de proliferação e indução de FAL e do seu ligante reforcem a ativação do sistema imune humoral. Mecanismo patogênico

semelhante tem sido descrito em neoplasias malignas relacionadas aos linfócitos B.<sup>12,18</sup>

Para vários autores, há uma incidência aumentada de neoplasias em pacientes com LES.<sup>13,19-22</sup>

Uma coorte de base populacional avaliou 5.715 pacientes hospitalizados devido a LES entre 1964 a 1995, através do cadastro no Registro Nacional Sueco de Câncer. Ao todo foram observados 443 casos de neoplasias. O risco total foi aumentado em 25% (RIP = 1,25, 95% IC = 1,14-1,37). O linfoma não Hodgkin teve o seu risco aumentado em quase três vezes (RIP = 2,86; 95% IC = 1,96-4,04), constituindo assim a neoplasia de maior incidência nos pacientes portadores de LES. Houve também um aumento do risco de câncer de pulmão (RIP = 1,73; 95% IC = 1,25-2,32) e câncer de pele de células escamosas (RIP = 1,53; 95% IC = 0,98-2,28), que foi mais pronunciado nos casos com mais de 15 anos de seguimento.<sup>19</sup>

Em 2006, Bernatsky et al. elaboraram um estudo multicêntrico internacional que incluiu doentes com diagnóstico de LES provenientes de 23 centros cadastrados para analisar as causas de mortalidade dessa doença, e uma das principais causas analisadas foi a presença de câncer. Pacientes em cada centro estavam ligados a registros regionais de neoplasias que forneceram dados epidemiológicos, e 9.547 pacientes dos referidos centros foram observados durante um período médio de oito anos. Dentro deste intervalo de observação, 431 casos de neoplasias foram registrados. Os dados confirmaram um risco aumentado de câncer entre pacientes com LES. Para todos os cânceres combinados, a estimativa da RIP foi de 1,15 (95% IC = 1,05-1,27); para todas as doenças malignas hematológicas foi de 2,75 (95% IC = 2,13-3,49), e para o linfoma não Hodgkin foi de 3,64 (95% IC = 2,63-4,93). Os dados também sugeriram um aumento do risco de câncer de pulmão (RIP = 1,37; 95% IC = 1,05-1,76) e câncer hepatobiliar (RIP = 2,60; 95% IC = 1,25- 4,78).<sup>23</sup>

Em outra coorte incluindo indivíduos com LES provenientes do estado da Califórnia (EUA), no período de 1991 a 2002, foi investigado o risco de desenvolvimento de neoplasias. Dentre os 30.478 pacientes com LES observados, 1.273 tiveram casos de câncer. O risco geral de câncer foi significativamente elevado (RIP = 1,14; 95% IC = 1,07-1,20). Neste estudo foi demonstrado um maior risco de câncer do aparelho genital, incluindo vagina e vulva (RIP = 3,27; 95% IC = 2,41-4,31) e câncer hepático (RIP = 2,70; IC 95% = 1,54-4,24).<sup>21</sup>

Em 2011, Bernatsky et al. analisaram 6.068 homens portadores de LES. O desenvolvimento do câncer de próstata, nessa amostra, foi inferior ao esperado na população geral, com uma taxa de estimativa de incidência para risco de câncer de próstata em homens com LES de 0,72 (95% IC = 0,57 - 0,89). Assim, segundo os dados desta pesquisa o LES representou um fator protetor contra este tipo de câncer. Uma das hipóteses descritas para tais resultados é a ocorrência de baixos níveis de hormônios adrenais nesse grupo de pacientes.<sup>22</sup>

#### Síndrome de Sjögren e neoplasias

A Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune caracterizada por infiltração linfocitária de glândulas exócrinas e desregulação persistente do sistema imunológico. Apresenta associação com risco 44 vezes maior de desenvolvimento de linfomas não Hodgking, e Masaki e Sugai em 2004<sup>24</sup> estima-

ram em sua revisão que cerca de 5% dos casos de SS primária podem desenvolver esta complicação.

De modo semelhante ao que ocorre no LES, na SS é descrita a participação de fatores ambientais (EBV, citomegalovírus, retrovírus, vírus da hepatite C ou radiação ultravioleta) e predisposição genética (antígeno de histocompatibilidade [HLA] dos tipos B8, DR2, DR3 e DQ) alterando o sistema imune. O celular, em especial populações de linfócitos T CD4+, e o humoral, com produção de anticorpos do tipo anti-SSA/Ro, anti-SSB/La e anticorpo anti-receptor muscarínico tipo 3, além da presença de citocinas, como o interferon-gama. Em alguns casos ocorre a proliferação monoclonal de linfócitos B, podendo resultar em linfomas.<sup>18,25</sup>

Em 2006, Lazarus et al.<sup>26</sup> realizaram uma análise retrospectiva com 112 pacientes que frequentaram o ambulatório no University College Hospital, em Londres, a partir de 1979. Os pacientes foram acompanhados por um período médio de 10,8 anos a partir do diagnóstico de SS primária (SSP). Foi registrado o surgimento de neoplasias em 25 pacientes, sendo 11 casos de linfoma (oito do tipo de tecido linfoide associado à mucosa-MALT, um linfoma não Hodgkin de alto grau de diferenciação e dois de subtipos desconhecidos). Foi, portanto, demonstrada uma incidência significativamente aumentada de linfomas em pacientes com SSP em comparação com a população geral (RIP = 37,5; 95% IC = 20,7-67,6). Para os cânceres não originários de tecido linfoide, o aumento observado na incidência foi pequeno e não significativo estatisticamente (RIP = 1,5; 95% IC = 0,9-2,6).<sup>26</sup>

Uma análise retrospectiva realizada no Pequim Union Medical College Hospital entre 1990 e 2005 recrutou 1.320 pacientes com SS acompanhados por uma média de 4,4 anos. Dentre eles, 29 pacientes (2,2%) desenvolveram tumores durante o acompanhamento. O RIP total e o RIP para linfoma foram 3,25 e 48,1, respectivamente. Nesse estudo, diferentes tipos de doenças malignas foram observados: oito linfomas, dois mielomas e 19 tumores sólidos (timoma invasivo, câncer de mama, câncer de pulmão, adenocarcinoma gastrintestinal, hepatoma, carcinoma epidermoide de língua, câncer de colo uterino, carcinoma renal, carcinoma da tireoide e carcinoma mucoepidermoide de glândula parótida). Na análise de fatores de risco observou-se que hiperplasia das glândulas parótidas, imunoglobulinas monoclonais e presença de hipergamaglobulinemia foram apontadas como os principais mecanismos envolvidos na patogênese da relação de SS com neoplasias.<sup>27</sup>

### Esclerose sistêmica e neoplasias

A esclerose sistêmica (ES) é uma desordem imune complexa do tecido conjuntivo que cursa com dano vascular e superprodução de matriz extracelular por fibroblastos ativados. Sua patogênese envolve interações entre células endoteliais, linfócitos, macrófagos, fibroblastos e ativação de várias citocinas e fatores de crescimento importantes no desenvolvimento da fibrose. Reações imunológicas envolvidas na ES têm sido associadas ao desenvolvimento de malignidades, e altas concentrações de citosinas pró-fibróticas, como o fator transformador de crescimento beta (TGF- $\beta$ ), foram encontradas em alguns tipos de câncer (mama, ovário e rim).<sup>28,29</sup>

Outra hipótese possível para tal associação é a presença de antígenos da ES expressos nas células tumorais. A maioria

dos autoantígenos da ES é nucleolar e desempenha um papel fundamental na síntese do ribossomo e na mitogênese. Provavelmente, essas proteínas estão relacionadas com a rápida proliferação de células malignas. As mutações genéticas ou modificações pós-tradução podem originar produtos de proteínas com alterações conformacionais que se acumulam no tecido maligno e criar novos epítomos.<sup>30</sup>

A associação entre neoplasias e ES com comprometimento fibrótico do pulmão foi descrita pela primeira vez em 1953.<sup>31</sup> Em 2005, Daniels e Jett encontraram um risco aumentado de câncer de pulmão em pacientes com desordens associadas à fibrose pulmonar, incluindo esclerose sistêmica. A patogênese sugerida nesse cenário é que a lesão recorrente e as inflamações crônicas resultem em mutações genéticas e, eventualmente, malignidade; no entanto, essa hipótese necessita de mais estudos.<sup>32</sup>

Olesen et al.<sup>33</sup> observaram pacientes com um primeiro diagnóstico de ES no período de 1977-2006, selecionados através do Registro Nacional Dinamarquês, que incluiu pacientes internados e sob atendimento ambulatorial. Foram catalogados 2.040 pacientes acompanhados por um período médio de 6,4 anos. Entre estes pacientes, 222 casos de câncer foram identificados. O RIP geral de câncer era de 1,5 (95% IC = 1,3-1,7), com um RIP de 2,2 (95% IC = 1,7-2,8) para os homens e 1,3 (95% IC = 1,1-1,6) para as mulheres. Os cânceres mais frequentes foram o de pulmão (RIP = 1,6; 95% IC = 1,2-2,0) e os cânceres hematológicos (RIP = 2,5; 95% IC = 1,5 - 4,0).<sup>33</sup>

### Artrite reumatoide e neoplasias

A artrite reumatoide (AR) é uma doença que afeta primariamente as articulações e a cartilagem articular pelo desenvolvimento do *pannus*, um produto de células e citocinas inflamatórias que transformam sinoviócitos em células localmente invasivas e destrutivas. Embora predominantemente articular, pode evoluir com manifestações extra-articulares afetando pele, vasos, coração, pulmões e nervos periféricos, além de significativa associação com malignidade focal e sistêmica.<sup>34</sup>

Os possíveis mecanismos para um risco aumentado de cânceres hematológicos nessa patologia incluem: estimulação imunológica persistente (que pode levar à seleção clonal e predispor células B CD5 + de transformação maligna), diminuição do número e da função dos linfócitos T supressores (incluindo aqueles dirigidos contra o pró-oncogênico vírus de Epstein-Barr) e diminuição da atividade das células *natural killer* no líquido sinovial, no tecido, no sangue e na linfa.<sup>35</sup>

Segundo Askling et al.,<sup>36</sup> que examinaram o risco de câncer em uma coorte comparando pacientes com AR em relação à população geral, observou-se pouca evidência de um maior risco de câncer para a maioria dos tipos de cânceres não hematológicos; contudo, houve um aumento moderado no risco de desenvolvimento de neoplasia pulmonar. Em contraste, esse estudo mostrou um risco cerca de duas vezes maior para desenvolvimento de linfoma nos doentes com AR quando comparados com a população geral. No entanto, tais autores afirmaram que os determinantes desta associação entre AR e linfoma permanecem desconhecidos.

Um estudo de coorte avaliou a associação entre AR e malignidade em populações asiáticas. Participaram do estudo 23.644 pacientes com AR que não tinham história de doenças malignas, utilizando o banco de dados do Seguro Nacional de Saúde de Taiwan entre 1996 e 2007. Entre os pacientes com AR, foram observados 935 casos de câncer. Nestes, houve um risco aumentado especialmente para cânceres hematológicos (RIP = 2,74; 95% IC = 2,68-2,81). O risco relativo de câncer foi maior entre os mais jovens. A maioria dos casos de câncer foi detectada no primeiro ano após o diagnóstico da AR. O risco relativo de neoplasias diminuiu com o aumento da duração da observação, e entre os cânceres hematológicos o risco de linfoma não Hodgkin foi maior (RIP= 3,54; 95% IC = 3,45-3,63). Entre os tumores sólidos, o risco de câncer renal e de vagina e vulva foram os maiores. A diminuição do risco de câncer do colo do útero e de câncer de pele não melanoma em pacientes com AR também foi observada.<sup>37</sup>

Thompson, Rider e Poper (2011) realizaram uma meta-análise sobre o risco de infecção e neoplasias em pacientes com AR tratados com anti-TNF $\alpha$ . Quanto à análise para associação de malignidade, o levantamento de dados da literatura a partir de seis ensaios clínicos randomizados revelou que malignidades ocorreram em 19 (0,87%) de 2.183 pacientes que receberam pelo menos uma dose de um inibidor de TNF $\alpha$ , e em 10 (0,81%) de 1.236 pacientes do grupo-controle. O risco de malignidade não foi aumentado em doentes tratados com um inibidor de TNF $\alpha$  em comparação com os pacientes do grupo-controle tratados com metotrexato (RIP = 1,08; 95% IC = 0,50-2,32).

Os resultados da presente meta-análise fornecem apoio contínuo aos dados existentes de observação, que mostram que o risco global aumentado de doenças malignas não foi encontrado com anti-TNF $\alpha$ .<sup>38</sup>

O estudo de Dixon et al.<sup>39</sup> também corroborou a hipótese de não associação de neoplasias com o uso de anti-TNF $\alpha$ , mesmo nos pacientes com antecedente de neoplasia. Foi realizada uma análise restrita aos pacientes catalogados nos registros biológicos da Sociedade Britânica de Reumatologia (RBSBR) com diagnóstico de AR que estavam começando uma droga anti-TNF $\alpha$  como primeira droga biológica. Os pacientes inscritos com seis meses de terapia com agente biológico foram excluídos. Foram comparadas as taxas de malignidade incidentes em 177 pacientes tratados com o anti-TNF $\alpha$  e 117 pacientes com AR ativa tratados com drogas antirreumáticas (DMARDs) não biológicas modificadoras da doença, todos com história de malignidade prévia. As taxas de malignidade incidente foram 25,3 eventos/1.000 pessoas-ano no grupo anti-TNF $\alpha$  e 38,3/1.000 pessoas-ano na coorte de DMARDs, gerando uma relação de idade e taxa de incidência padronizada de 0,58 (95% IC = 0,23-1,43) para a coorte em uso de anti-TNF $\alpha$  em comparação com a coorte de DMARDs. Dos pacientes com melanomas anteriores, três (18%) de 17 na coorte de anti-TNF $\alpha$  desenvolveram uma malignidade incidente, em comparação com 0 de 10 na coorte de DMARD.<sup>39</sup>

Segundo a Sociedade Britânica de Reumatologia, em suas diretrizes para o uso do anti-TNF $\alpha$ , "devem ser tomadas precauções no uso de terapias anti-TNF $\alpha$  em pacientes com malignidade anterior, no entanto os benefícios potenciais do tratamento devem ser considerados contra os riscos de recorrência potencial da malignidade específica. Se os pacientes

estiverem livres de qualquer recorrência de tumor maligno há 10 anos, não há nenhuma evidência de uma contra-indicação para terapia anti-TNF".<sup>40</sup>

Smitten et al. (2008)<sup>41</sup> realizaram uma meta-análise que avaliou 21 publicações encontradas na Medline no período de 1990 a 2007, das quais 13 relataram RIP aumentada para malignidade geral, 14 para o linfoma, 12 para neoplasia de pulmão, 10 para as colorretais e nove para o câncer de mama. Em comparação com a população em geral, as estimativas globais sugerem que pacientes com AR têm um aumento de aproximadamente duas vezes no risco de linfoma (RIP = 2,08; 95% IC = 1,80-2,39) e maior risco de linfomas, tanto o subtipo Hodgkin quanto o não Hodgkin. O risco de câncer do pulmão também foi aumentado (RIP = 1,63; 95% IC = 1,43-1,87). Em contrapartida, uma diminuição no risco foi observada para câncer colorretal (RIP = 0,77; 95% IC = 0,65-0,90) e câncer de mama (RIP = 0,84; de 95% IC = 0,79-0,90). O RIP de malignidade geral foi de 1,05 (95% IC = 1,01-1,09).<sup>41</sup>

### Terapêutica e o risco de neoplasias

Além de mecanismos patogênicos sugeridos para a maior suscetibilidade de pacientes desenvolverem cânceres (alteração da vigilância e da destruição imunológica de células cancerígenas, possível associação de infecções e proliferação linfocitária não controlada por oncogenes), a terapêutica utilizada nas doenças reumatológicas autoimunes tem sido descrita como potencialmente cancerígena (tabela 3).<sup>11</sup>

As principais classes de DMARDs em reumatologia utilizadas na terapia das doenças supracitadas incluem os fármacos imunossupressores e/ou alquilantes. Entre os agentes imunossupressores frequentemente utilizados como DMARDs nas doenças autoimunes, o metotrexato (MTX) e a azatioprina são os mais prescritos, e o desenvolvimento de neoplasias associado a seu uso em longo prazo já foi estudado.

O MTX é um antagonista da enzima diidrofolato-redutase, cursa com inibição da síntese de DNA e inibe a proliferação

**Tabela 3 – Terapêutica medicamentosa e seu possível mecanismo oncogênico**

Medicamento	Vias de patogênese
Metotrexato <sup>42</sup>	Antagoniza a enzima diidrofolatorredutase, inibe a síntese de DNA e a proliferação de linfócitos B e T
Azatioprina <sup>43,46</sup>	Não apresenta risco aumentado <sup>42</sup> Inibe a biossíntese de adenina e guanina, interferindo na multiplicação celular Inativa a imunovigilância do organismo Possível aumento do risco para doenças linfoproliferativas <sup>43,46</sup>
Ciclofosfamida <sup>43,46-48</sup>	Ligações cruzadas com os filamentos de DNA, impedindo a replicação Risco aumentado de neoplasia intraepitelial cervical <sup>48</sup>
Agentes biológicos <sup>50-54</sup>	Imunomodulação Infliximabe e o adalimumabe com aumento no risco de câncer, destacando linfoma, câncer retal, de mama e de pulmão <sup>51</sup> Com abatacepte não foi observado risco aumentado de neoplasias <sup>53,54</sup>

de linfócitos B e T. Em 1997, Bologna et al.<sup>42</sup> analisaram a possível relação do aumento de incidência das neoplasias e o tratamento com MTX em pacientes portadores de artrite reumatoide. O estudo incluiu 426 pacientes tratados com MTX, observando o surgimento de oito neoplasias neste grupo. Já o grupo-controle contou com a participação de 420 pacientes que nunca haviam sido tratados com MTX, sendo observado o desenvolvimento de seis neoplasias. Os autores concluíram que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, necessitando de mais estudos, pois o medicamento poderia ser um fator precipitante na gênese tumoral em pacientes predispostos.

Segundo Sobral (2006),<sup>43</sup> neoplasias com o uso desse fármaco são raras, embora Wolfe e Michaud (2004)<sup>44</sup> e Franklin et al.<sup>45</sup> tenham verificado uma maior ocorrência de neoplasias, especialmente linfomas, em pacientes com AR em uso de imunossuppressores, e não se possa diferenciar a causa, se associada à atividade inflamatória linfocítica intensa ou ao uso de imunossuppressores para controle de doença ativa grave.<sup>44,45</sup>

A azatioprina é um antimetabólito imunossupressor que atua inibindo a biossíntese de adenina e guanina, interferindo na multiplicação celular. O risco de oncogênese é descrito como um dos limitantes do seu uso em grande escala. O risco oncogênico está relacionado à inativação da imunovigilância do organismo, aliada às alterações imunológicas nos pacientes com doenças autoimunes. O maior risco está associado às doenças linfoproliferativas e com atípias cervicais pré-malignas.<sup>43,46</sup>

Os agentes alquilantes têm como principal alvo o ciclo celular, em que interrompem ou perturbam etapas importantes da proliferação celular e, por consequência, levam as células em duplicação à morte.<sup>43</sup> Segundo Almeida et al.,<sup>46</sup> os agentes alquilantes formam ligações cruzadas com os filamentos de DNA, impedindo sua replicação, e com isso destroem as células em repouso ou em processo de divisão ativa. Por consequência, ocorre citotoxicidade pela reação cruzada com a outra fita de DNA.

Nas doenças reumatológicas autoimunes o agente alquilante mais utilizado é a ciclofosfamida. Silva et al.<sup>47</sup> relataram que o tratamento com agentes alquilantes pode induzir neoplasias hematológicas secundárias, entre elas as leucemias agudas. Em pacientes com LES, Ognenovski et al.<sup>48</sup> observaram uma maior ocorrência de neoplasia intraepitelial cervical nos pacientes usuários de ciclofosfamida.

Os agentes biológicos, nesse contexto, são utilizados principalmente na terapia da AR. Incluem antagonistas do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (anti-TNF- $\alpha$ ), antagonistas do receptor de interleucina-1, antagonistas do receptor de IL-6, antagonistas de marcadores de superfície linfócitos B (anti-CD20) e moduladores de coestimulação de linfócitos.<sup>49</sup> No Brasil há cinco tipos de agentes anti-TNF- $\alpha$ : etanercepte, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol e golimumabe, estes dois últimos recentemente liberados para uso no país.

Em meta-análise publicada em 2012, Solomon, Mercer e Kavanaugh<sup>50</sup> analisaram publicações sobre o uso dos biológicos e o desenvolvimento de neoplasias malignas.

Os fármacos estudados foram abatacepte, etanercepte, adalimumabe, infliximabe, anakinra e rituximabe no tratamento de AR. Na maioria dos estudos observados não foi demonstrado um aumento na incidência de câncer nos pacientes tratados com os agentes anti-TNF $\alpha$ . Contudo, Bongartz et

al.,<sup>51</sup> em uma meta-análise de ensaios clínicos, demonstraram uma associação entre o infliximabe e o adalimumabe com aumento no risco de câncer, destacando linfoma, câncer retal, de mama e de pulmão.

Foi demonstrado que a IL-6 está envolvida na fisiopatologia do câncer de próstata e no seu prognóstico, daí o agente biológico anti-IL-6 parece estar envolvido na sua prevenção. Contudo, não há estudos sobre o uso deste medicamento como um fator protetor contra esta neoplasia.<sup>52</sup>

Simon et al.<sup>53</sup> catalogaram um total de 4.134 pacientes com AR tratados com abatacepte, avaliados em sete ensaios, e 41.529 doentes com AR tratados com DMARDs não biológicos em cinco coortes observacionais. Nos pacientes tratados com abatacepte 51 neoplasias malignas foram detectadas, contudo esses números não foram maiores do que o de casos esperados a partir dos cinco coortes de AR controle. O RIP comparando pacientes com AR e da população em geral foi consistente com aqueles relatados na literatura. A incidência de malignidade total (excluindo câncer de pele não melanoma) e de câncer de mama, câncer colorretal, câncer de pulmão e linfoma, no grupo da abatacepte, foi a esperada em uma população comparável com AR. Estes dados sugerem que não há novos sinais de segurança com relação a doenças malignas, portanto deverá ser monitorado.

Corroborando com a hipótese supracitada, Genovese et al.<sup>54</sup> estudaram 1.167 pacientes portadores de AR que foram tratados com abatacepte por um período de cinco anos, não constatando um RIP aumentado entre os usuários deste medicamento.

---

## Considerações finais

Após o desenvolvimento da presente revisão verificou-se escassez de artigos abordando essa temática, em especial estudos brasileiros, assim como trabalhos epidemiológicos acerca do tema. Apesar dessa limitação, este trabalho encontrou relação entre neoplasias e as doenças reumatológicas autoimunes analisadas, tanto como fator de risco quanto de proteção, embora os mecanismos fisiopatológicos envolvidos não estejam bem elucidados. Os cânceres hematológicos foram observados em todas as patologias estudadas, principalmente o linfoma. Nas particularidades de cada doença, o câncer de pulmão teve forte associação com LES, ES e AR, seguido dos cânceres colorretais e hepáticos. O LES representou um possível fator protetor contra o câncer de próstata, explicado devido aos aspectos hormonais da doença nos pacientes lúpicos.

As principais neoplasias foram analisadas de acordo com a sua incidência em cada grupo das doenças reumatológicas, e o potencial cancerígeno dos fármacos utilizados na terapia das doenças reumatológicas não pode ser desconsiderado, em especial da azatioprina e da ciclofosfamida em pacientes com AR e/ou LES. Os autores ressaltam, ainda, a inexistência de publicações de estudos epidemiológicos brasileiros sobre tal associação.

---

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Naschitz JE, Rosner I, Rozenbaum M, Zuckerman E, Yeshurun D. Rheumatic syndromes: Clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum.* 1999;29:43-5.
2. Caldwell DS, McCallum RM. Rheumatologic manifestations of cancer. *Med Clin North Am.* 1986;70:385-417.
3. Butler RC, Thopson JM, Keat ACS. Paraneoplastic rheumatic disorders: A review. *J R Soc Med.* 1987;80:168-72.
4. Brooks PM. Rheumatic manifestations of neoplasia. *Curr Opin Rheum.* 1992;4:90-3.
5. Mertz LE, Corm DL. Vasculitis associated with malignancy. *Curr Opin Rheum.* 1992;4:39-46.
6. Szekanecz E, András C, Sándor Z, Antal-Szalmás P, Szántó J, Tamási L, et al. Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2006;6:42-7.
7. Marrow J, Nelson L, Watts R, Isenberg D. (1999) *Autoimmune Rheumatic Disease.* Oxford University Press: Oxford.
8. Copper GS, Stroehla BC. The epidemiology of autoimmune diseases. *Autoimmun Ver.* 2003;2:119-25.
9. Salazar-Onfray F, Lopez MN, Mendoza-Naranjo A. Paradoxical effects of cytokines in tumor immune surveillance and tumor immune escape. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2007;18:171-82.
10. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity. *Current Opinion in Rheumatology.* 2006;18:129-34.
11. Kempen JH, Cangaputra S, Ebenezer D, Levy-Clarke GA, Rosenbaum JT, Suhler EB, Thorne JE. Long-term risk of malignancy among patients treated with immunosuppressive agents for ocular inflammation: A critical assessment of the evidence. *Am J Ophthalmol.* 2000;146:802-12.
12. Kiss E, Kovacs L, Szodoray P. Malignancies in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2010;9:195-9.
13. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy risk in autoimmune rheumatic diseases. *Discov Med* 2005; 5(30):534-7.
14. Tincani A, Taraborelli M, Cattaneo R. Antiphospholipid antibodies and malignancies. *Autoimmun Rev.* 2010;9:200-2.
15. Bernatsky S, Clarke A, Ramsey-Goldman R. Malignancy and systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep.* 2002;4:351-8.
16. Illes A, Varoczy L, Papp G, Wilson PC, Alex P, Jonsson R, et al. Aspects of B-cell non-Hodgkin's lymphoma development: a transition from immune-reactivity to malignancy. *Scand J Immunol.* 2009;69:387-400.
17. Ghia P, Scielzo C, Frenquelli M, Muzio M, Caligaris-Cappio F. From normal to clonal B cells: chronic lymphocytic leukemia (CLL) at the crossroad between neoplasia and autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2007;7:127-31.
18. Shivakumar L, Ansell S. Targeting B-lymphocyte stimulator/B-cell activating factor and a proliferation-inducing ligand in hematologic malignancies. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2006;7:106-8.
19. Tarr T, Gyorffy B, Szekanecz E, Bhattoa HP, Zeher M, Szegedi G, et al. Occurrence of malignancies in Hungarian patients with systemic lupus erythematosus: results from a single center. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:76-82.
20. Bjornadal L, Lofstrom B, Yin L, Lundberg IE, Ekblom A. Increased cancer incidence in a Swedish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 2002;31:66-71.
21. Parikh-Patel A, White RH, Allen M, Cress R. Cancer risk in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in California. *Cancer Causes Control.* 2008;19:887-94.
22. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Gordon C, Clarke AE. Prostate cancer in systemic lupus erythematosus. *Int J Cancer.* 2011;129:2966-9.
23. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Manzi S, Ginzler E, Gladman DD, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2550-7.
24. Masaki Y, Sugai S. Lymphoproliferative disorders in Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev.* 2004;3:175-82.
25. Tennis E, Andrews E, Bombardier C, Wang Y, Strand L, West R, et al. Record linkage to conduct an epidemiologic study on the association of rheumatoid arthritis and lymphoma in the province of Saskatchewan, Canada. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:685-95.
26. Lazarus MN, Robinson D, Mak V, Moller H, Isenberg DA. Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1012-15.
27. Zhang W, Feng S, Yan S, Zhao Y, Li M, Sun J, et al. Incidence of malignancy in primary Sjogren's syndrome in a Chinese cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:571-7.
28. Lee P, Alderdice C, Wilkinson S, Keystone EC, Urowitz MB, Gladman DD. Malignancy in progressive systemic sclerosis – association with breast carcinoma. *J Rheumatol.* 1983;10:665-6.
29. Kong FM, Anscher MS, Murase, Abbott BD, Iglehart JD, Jirtle RL. Elevated plasma transforming growth factor-beta 1 levels in breast cancer patients decrease after surgical removal of the tumor. *Ann Surg.* 1995;222:155-62.
30. Shah AA, Rosen A. Cancer and systemic sclerosis: Novel insights into pathogenesis and clinical implications. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23:530-5.
31. Zatzuchni J, Campbell WJ, Zarafonitis CJD. Pulmonary fibrosis and terminal bronchiolar carcinoma in scleroderma. *Cancer.* 1953;6:1147-58.
32. Daniels CE, Jett JR. Does interstitial lung disease predispose to lung cancer? *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* 2005;11:431-7.
33. Olesen AB, Svaerke C, Farkas DK, Sorensen HT. Systemic sclerosis and the risk of cancer: A nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol.* 2010;163:800-6.
34. Franks AL, Slansky JE. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. *Anticancer Res.* 2012;32:1119-36.
35. Georgescu L, Quinn GC, Schwartzman S, Paget SA. Lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: Association with disease state or methotrexate treatment. *Semin Arthritis Rheum.* 1997;26:794-804.
36. Askling J, Forell CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Feltelius N, et al. Risks of solid cancers in patients with rheumatoid arthritis and after treatment with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1421-26.
37. Chen YJ, Chang YT, Wang CB, Wu CY. The risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis: A nationwide cohort study in Taiwan. *Arthritis Rheum.* 2011;63:352-8.
38. Thompson AE, Rieder SW, Pope JE. Tumor necrosis factor therapy and the risk of serious infection and malignancy in patients with early rheumatoid arthritis: A metaanalysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2011;63:1479-85.
39. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Symmons DP. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1086-91.
40. Ledingham J, Deighton C. On behalf of the British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group (SGAWG), Update on the British Society for rheumatology guidelines for prescribing TNF $\alpha$  blockers in adults with rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2005;44:157-63.



41. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10:R45.
42. Bologna C, Picot MC, Jorgensen C, Viu P, Verdier R, Sany J. Study of eight cases of cancer in 426 rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:97-102.
43. Sobral FRS. Proposta de guia para a realização de estudos não clínicos de segurança, necessários ao desenvolvimento de medicamentos antineoplásicos. 2006. [Dissertação de Mestrado na área de Vigilância Sanitária]. Brasília (DF): Universidade Federal da Bahia; 2006.
44. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1740-51.
45. Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Incidence of lymphoma in a large primary care derived cohort of cases of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:617-22.
46. Almeida VL, Leitão A, Reina LDCB, Montanari CA, Donnici CL. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Quim Nova*. 2005;28:118-29.
47. Silva HRM, Borges AC, Pizza M, Borsato ML, Castro HC; Luporini SM, BP. Osteossarcoma e leucemia mieloide aguda – dois casos em crianças. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2006;28:76.
48. Ogenovski VM, Marder W, Somers EC, Johnston CM, Farrehi JG, Selvaggi SM, et al. Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in women with systemic lupus erythematosus treated with intravenous cyclophosphamide. *J Rheumatol*. 2004; 31:1763-67.
49. Herrero-Beaumont G, Calatrava MJM, Castaneda S. Abatacept mechanism of action: Concordance with its clinical profile. *Reumatol Clin*. 2012;8:78-83.
50. Solomon DH, Mercer E, Kavanaugh A. Observational studies on the risk of cancer associated with tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: A review of their methodologies and results. *Arthritis Rheum*. 2012;64:21-32.
51. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: Systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:2275-85.
52. Smith PC, Keller ET. Anti-interleukin-6 monoclonal antibody induces regression of human prostate cancer xenografts in nude mice. *Prostate*. 2001;48:47-53.
53. Simon TA, Smitten AL, Franklin J, Askling J, Laccaille D, Wolfe F, et al. Malignancies in the rheumatoid arthritis abatacept clinical development programme: An epidemiological assessment. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1819-26.
54. Genovese M C, Hochberg MC, Cohen RB, Weinblatt ME, Kaine J, Keystone E, et al. Prolonged exposure to subcutaneous and intravenous abatacept in patients with rheumatoid arthritis does not affect rates of infection, malignancy and autoimmune events: Results from pooled clinical trial data. *Congresso Americano de Reumatologia; 9-13/11/2012; Washington - DC. Arthritis Rheum*. 2012;64:1695, S725.