



Ocorrências de neoplasias em doentes sob terapêuticas biológicas: experiência de uma unidade de Reumatologia

Margarida Vieira Martins

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
Mestrado integrado

Orientador: Dr. Pedro Miguel Martins Azevedo Abreu
Coorientador: Mestre Ana Carolina dos Santos Silva Rocha

março de 2024

Declaração de Integridade

Eu, Margarida Vieira Martins, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41493 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 28/03/2024

Dedicatória

À minha avó que tem sempre uma palavra amiga e um bom conselho para me por no melhor caminho. Ao meu avô que sempre quis isto para mim e que sei que me acompanha. Aos meus pais, que me apanham sempre que vou cair. À minha irmã que espero que cresça para ser maior do que alguma vez serei.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente ao meu orientador e coorientadora por toda disponibilidade e prontidão demonstrada.

Agradeço à minha família por todo o apoio e dedicação ao longo destes 6 anos, que experienciaram comigo toda a felicidade e toda as amarguras que aconteceram ao longo do caminho, mas nunca me permitiram sentir que seria algo que não conseguiria enfrentar. Agradeço de forma especial à minha mãe, Sandra, que sempre me ouviu queixar e nunca reclamou e nunca me deixou desistir, nem desistiu de mim.

Agradeço aos meus amigos, em especial, à Rita, à Iga, à Maria, à Marisa, à Francisca, à Lola, ao Diogo, ao Chico, à Bea, ao Godinho, à Joaquina e ao Pedro por todas as gargalhadas, momentos de desespero, lágrimas e paz que me proporcionaram e que vivemos juntos. Agradeço ainda todas as saudades com que me vão deixar. Levo-vos no meu coração. Agradeço ao Rodrigo por tudo o que me fez aprender e crescer e por todos os momentos de sorriso na cara que me proporcionou.

Resumo

Introdução: A artrite reumatóide, espondilite anquilosante e a artrite psoriática são doenças do foro reumatológico, cujo tratamento pode passar pelo uso de agentes biológicos como os pertencentes à classe dos inibidores do fator de necrose tumoral alfa. Estes apresentam como efeito secundário a imunossupressão pelo que o seu uso em doentes com história de doença oncológica é debatido e atualmente evitado por receio de recidiva. No entanto, na literatura, não está descrito aumento de risco de recorrência de neoplasia nem agravamento da mesma decorrente do uso destes fármacos.

Materiais e métodos: Estudo retrospectivo dos registos clínicos dos pacientes seguidos por doença reumatológica expostos a agentes biológicos no Hospital Amato Lusitano, num total de 111 doentes, dos quais 11 desenvolveram neoplasia durante tratamento com terapêutica biológica.

Resultados: Dos 111 pacientes estudados, a maioria padecia de artrite reumatóide (48,6%) e estava sob tratamento com agentes pertencentes à classe dos inibidores do fator de necrose tumoral alfa (76,6%) e algum tipo de tratamento adjuvante (72,9%). Apenas 9,9% dos pacientes desenvolveu cancro durante o tratamento.

Discussão: A contribuição dos agentes inibidores do fator de necrose tumoral alfa para o risco de desenvolvimento de cancro não é clara, mas estudos anteriores referem não existir diferenças significativas nos doentes a elas submetidos, algo corroborado pelo presente trabalho, com apenas 9,9% dos pacientes sob este tratamento a desenvolver cancro. O tipo de cancro que os 11 doentes desenvolveram ao longo do tratamento foi muito heterogéneo e o seu estadiamento TNM foi muito disperso. Apenas 1 doente morreu e a maioria dos doentes suspendeu o tratamento com agentes biológicos e nenhum retomou.

Conclusão: A presente dissertação não evidenciou um aumento da ocorrência de neoplasias derivadas do uso de agentes biológicos.

Palavras-chave

Artrite reumatóide; Espondilite anquilosante; Artrite psoriática; Agentes biológicos; iTNF; Cancro; Neoplasia

Abstract

Introduction: Rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis are rheumatologic diseases whose treatment may involve the use of biological agents, such as tumor necrosis factor alpha inhibitors. These medications have immunosuppression as a side effect, raising concerns about their use in patients with a history of cancer, and currently avoided due to fear of recurrence. However, previous literature does not describe an increased risk of cancer recurrence or worsening due to the use of these drugs.

Materials and methods: A retrospective study of clinical records of patients with rheumatologic diseases treated with biological agents at Amato Lusitano Hospital, totaling 111 patients, of whom 11 developed neoplasms during biological therapy.

Results: Of the 111 patients studied, the majority had rheumatoid arthritis (48.6%) and were undergoing treatment with tumor necrosis factor alpha inhibitors (76.6%), as well as some form of combined treatment (72.9%). Only 9.9% of patients developed cancer during treatment.

Discussion: The contribution of tumor necrosis factor alpha inhibitors to cancer risk is not clear, but previous studies have found no significant differences in patients undergoing such treatment, as corroborated by this study, with only 9.9% of patients in treatment developing cancer. The type of cancer that the 11 patients developed during treatment was highly diverse, and their TNM staging was scattered. Only one patient died, and the majority discontinued biological agent treatment, with none resuming.

Conclusion: This study did not show an increase in the incidence of neoplasms associated with the use of biological agents.

Keywords

Rheumatoid arthritis; Ankylosing spondylitis; Psoriatic arthritis; Biological agents; iTNF; Cancer; Neoplasm

Índice

Introdução	1
Artrite Reumatóide	1
Espondilite Anquilosante	1
Artrite Psoriática	2
Agentes anti-TNF	4
Cancro: Artrite Reumatóide e Agentes anti-TNF	4
Materiais e Métodos	11
Resultados	13
Discussão	19
Limitações	23
Conclusão	25
Referências Bibliográficas	27
Anexos	29

Lista de Figuras

Figura 1 - Patologia Reumatológica

Figura 2 – Agentes Biológicos e Tratamentos Adjuvantes

Figura 3 – Tratamento Biológico na Espondilite Anquilosante, Artrite Reumatóide e Artrite Psoriática

Figura 4 – Pacientes com diagnóstico de neoplasia e suas características

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Patologia Reumatológica

Tabela 2 – Características dos doentes.

Tabela 3 – Agentes Biológicos

Tabela 4 – Tratamentos adjuvantes

Tabela 5 – Tratamento Artrite Reumatóide

Tabela 6 – Tratamento Espondilite Anquilosante

Tabela 7 – Tratamento Artrite Psoriática

Tabela 8 – Pacientes diagnosticados com cancro

Tabela 9 – Tratamento cancro

Tabela 10 – Características dos doentes com cancro

Tabela 11- Resumo 1. das características dos doentes que desenvolveram neoplasia durante tratamento biológico

Tabela 12 - Resumo 2. das características dos doentes que desenvolveram neoplasia durante tratamento biológico

Lista de Acrónimos

ADA	Adalimumab
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AIJ	Artrite Idiopática Juvenil
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroides
APso	Artrite Psoriática
AR	Artrite Reumatóide
BARI	Baricitinib
bDMARDs	DMARDs biológicos
CA	Cancro
CD	Cluster of differentiation
CTZ	Certolizumab
DII	Doença Inflamatória Intestinal
DM	Diabetes Mellitus
DMARDs	Disease modifying antirheumatic drugs
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crónica
EA	Espondilite Anquilosante
ETA	Etanercept
F	Feminino
FDA	Food and Drug Administration
GOL	Golimumab
GRP	Gabinete de Relações Públicas
HLA	Human leukocyte antigen
HTA	Hipertensão arterial
IGRA	<i>Interferon Gama Release Assay</i>
IL	Interleucina
iJAK	Inibidor Janus Cinase
IMC	Índice de massa corporal
INF	Infliximab
iTNF	Inibidores de Fator de Necrose Tumoral Alfa
JAK	Janus Cinase
LEF	Leflunomida
M	Masculino
MTX	Metotrexato
nbDMARDs	DMARDs não biológicos
NF- κ B	Fator nuclear kappa B
NK	Natural killer
NYHA	New York Heart Association
PDN	Prednisolona
RMN	Ressonância magnética
Rx	Raio-x
RTX	Rituximab
SEKU	Secucinumab
SPR	Sociedade Portuguesa de Reumatologia
TAC	Tomografia axial computadorizada
TCZ	Tocilizumab
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa

TNM	Classificação de tumores malignos
TOFA	Tofacitinib
UBI	Universidade da Beira Interior
UPA	Upadacitinib
USTEK	Ustekinumab
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
VIH	Vírus da imunodeficiência humana

Introdução

Artrite Reumatóide

Definição

De acordo com a Sociedade Portuguesa de Reumatologia (SPR), a Artrite Reumatóide (AR) é definida como “uma doença crónica, inflamatória e autoimune, que se caracteriza pela inflamação das articulações e, que pode conduzir à destruição de tecidos quer articulares, quer periarticulares”, bem como levar a “alterações extrarticulares”. É uma doença inflamatória autoimune sistémica que pode culminar em comorbilidades major e mortalidade (1,2).

A AR é uma patologia com uma prevalência estimada entre 0.8 a 1.5% da população portuguesa, sendo mais frequente em mulheres do que em homens e tendo um pico de incidência após a menopausa. Não obstante, pode afetar populações de todas as faixas etárias. O diagnóstico de AR é essencialmente clínico havendo, no entanto, alguns meios complementares de diagnóstico que podem indiciar ou confirmar a presença da patologia(1).

Tratamento

O objetivo do tratamento de AR é a remissão da doença. Para tal ser atingido, serão necessárias várias vertentes de tratamento: para além de um estilo de vida saudável – que inclui invariavelmente cessação tabágica, perda ponderal, hábitos de atividade física e alimentação saudável – a terapêutica farmacológica tem também um papel essencial e, esta última, passa pela utilização de:

- Analgésicos – para controlo da dor;
- Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) – embora não alterem a progressão da doença, moderam a inflamação;
- *Disease modifying antirheumatic drugs* (DMARDs), tais como metotrexato (MTX), leflunomida (LEF) ou agentes biológicos – para controlo sintomático e evitar deformidades articulares e, conseqüentemente, parar a progressão da doença;
- Corticosteroides em combinação com DMARDs – para controlo sintomático e redução de dano articular (baixa dose de corticoide), ou para controlo de agudizações / surtos (alta dose de corticoide).

Como doença crónica, os doentes com AR devem ser regularmente acompanhados e vigiados pelo reumatologista e/ou pelo médico de família. Vale ressaltar ainda que a adesão ao tratamento é um fator de prognóstico muito relevante nesta patologia (1,3).

Espondilite Anquilosante

Definição

De acordo com a SPR, a espondilite anquilosante (EA) é uma espondiloartrite axial que resulta da desregulação do sistema imune com inflamação crónica que causa dano articular associado a limitação da amplitude dos movimentos da coluna vertebral em todos os planos. Afeta predominantemente o esqueleto axial e as sacroilíacas e, quando não tratada, pode resultar em anquilose da coluna vertebral. A sua manifestação principal são lombalgias e dificuldade na mobilização. Pode ainda haver afeção de outras articulações e entesites e ainda envolvimento multissistémico (mucocutâneo, ocular, trato gastrointestinal, cardíaco e pulmonar). A EA tem como complicações a fusão das articulações sacroilíacas, a formação de pontes ósseas entre as vértebras com perda severa de mobilidade, artrose precoce das coxofemorais e ombros, com marcada diminuição da amplitude dos movimentos (4,5).

O diagnóstico definitivo da EA é estabelecido pelos critérios de Nova Iorque Modificados, ou seja, perante imagiologia (Rx, TAC ou RMN) com sacroileíte em associação a pelo menos um critério clínico (“dor lombar inflamatória e rigidez com pelo menos 3 meses de evolução, limitação da mobilidade da coluna lombar nos planos frontal e sagital, expansão torácica diminuída”) (6).

Na maioria dos doentes com EA, o antígeno HLA B27 está presente, mas este não é condição necessária para diagnóstico da patologia. A patologia surge tipicamente em torno dos 20 anos e é mais frequente no sexo masculino (3,4).

Tratamento

Para preservação da mobilidade e postura são necessárias a prática de atividade física e fisioterapia. O tratamento farmacológico baseia-se em AINEs, que retardam danos estruturais. Já o envolvimento periférico tem como tratamento farmacológico o uso de sulfassalazina, MTX, LEF e infiltrações articulares com corticoides (4,7).

Para doentes que não respondam à terapêutica previamente descrita surge a hipótese de recurso a agentes biológicos. Atualmente, os fármacos biológicos aprovados para tratamento da EA pertencem à classe dos iTNF e o secucinumab (bloqueador IL-17) (SEKU), que demonstraram eficácia na redução da inflamação e controlo das manifestações extrarticulares. Estes estão indicados em doentes que apresentem doença ativa com diagnóstico definitivo de EA e que são refratários à terapêutica convencional, com avaliação trimestral da resposta (4,6,7).

Artrite Psoriática

Definição

A Artrite Psoriática (APso) é uma doença de carácter inflamatório a nível articular. Engloba-se nas espondiloartrites. Resulta de uma interação entre fatores genéticos, imunitários e

ambientais. Os antígenos HLA-B27 e B39 parecem influenciar tanto a gravidade como a evolução da doença (8,9).

Existem 5 formas da doença:

- Forma oligoarticular assimétrica – forma mais frequente, cerca de 70% dos doentes com APso. Envolvimento de 2 a 4 articulações (mais frequentemente as interfalângicas proximais e distais e metatarsofalângicas). Pode acompanhar-se de dactilite.
- Forma pseudo-reumatóide – poliartrite simétrica, muito semelhante à AR.
- Forma espondilítica – semelhante à EA com atingimento das articulações sacro-iliacas e coluna vertebral com artrite periférica associada, entesopatia e uveíte.
- Forma interfalângica distal – forma mais frequente no sexo masculino, com envolvimento preferencial ou exclusivo das interfalângicas distais. Associada a lesões de psoríase nas unhas.
- Forma mutilante – forma rara que cursa com artrite deformante e destrutiva, com atingimento preferencial das metacarpofalângicas e interfalângicas proximais.

Todos os padrões previamente descritos podem cursar com envolvimento do esqueleto axial(8).

A prevalência da doença em Portugal é de 0,1%. Ocorre em 5 a 8% dos doentes com psoríase, uma doença dermatológica frequente (1 a 3% da população caucasiana). A APso surge mais frequentemente entre os 20 e 40 anos (8,9).

Tratamento

Com o objetivo de aliviar a dor, prevenir erosões e evitar incapacidade de mobilização, o tratamento da APso engloba:

- Medidas não farmacológicas, como alimentação saudável e variada, manutenção do peso ideal, ritmos de sono adequados. Durante períodos de agudização preconiza-se repouso relativo e fisioterapia passiva.
- Medidas farmacológicas, como uso de AINEs e infiltrações articulares de corticosteroides para reduzir a inflamação e controlo sintomático. Como DMARDs são usados sais de ouro, hidroxicloroquina e sulfassalazina. Podem ainda ser usados imunossupressores como MTX, ciclosporina A e LEF em casos de doença mais agressiva e progressiva. Pode ainda considerar-se tratamento com agentes biológicos, atualmente estão aprovados cinco agentes da classe dos iTNF (adalimumab (ADA), etanercept (ETA), golimumab (GOL), certolizumab (CTZ) e infliximab (INF)), um anticorpo monoclonal recombinante totalmente humano seletivo para a interleucina-17A (SEKU) e um agente da classe de antagonistas IL12/IL23 (ustecinumab (USTEK)) que podem modificar o curso da doença (8-10).

Para tratamento com agentes biológicos, os doentes têm de ter diagnóstico definitivo de APso, realizado por reumatologista, tendo em conta a severidade da doença e prognóstico da mesma, com doença ativa e com falência da terapêutica com DMARDs convencionais sintéticos (MTX ou LEF) com tratamento durante pelo menos 3 meses no caso da doença articular periférica e com AINEs na dose máxima recomendada ou tolerada entre 1-3 meses no caso da doença axial. A resposta ao tratamento deve ser avaliada aos 3 e 6 meses após início do tratamento com agentes biológicos. Caso não haja resposta adequada, é preconizado o *switch* para outro agente biológico(10).

Agentes anti-TNF

O Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α) é uma citocina pró-inflamatória, que mantém uma relação próxima com a inflamação crónica característica de patologias como AR. É, por este motivo, que fármacos inibidores desta citocina, por meio de agentes biológicos, se tornam especialmente utilizados na prática clínica (2,11).

Incluindo-se nos fármacos biológicos, os agentes iTNF têm contraindicações à sua utilização como: infeção ativa (vírus hepatite B, vírus hepatite C, vírus de imunodeficiência humana), neoplasia há menos de 5 anos (exceto basalioma), gravidez presente ou previsível, insuficiência cardíaca congestiva (grau III-IV NYHA - New York Heart Association), história prévia de doença desmielinizante e infeções de repetição. É ainda imperativo a realização de rastreio de infeção latente ou ativa por *Mycobacterium tuberculosis* antes de iniciar o tratamento através do teste IGRA, prova de *Mantoux* e Rx tórax. Em caso de infeção “de novo” ou cirurgia major prevista está preconizado suspensão temporária ou adiar início do tratamento com estes fármacos (6,9,12).

Os agentes anti-TNF apresentam efeitos colaterais como: imunossupressão, reação no local de injeção, aumento do risco de infeção (nomeadamente respiratórias, cutâneas ou urinárias), reativação da tuberculose, cefaleias, tonturas, náuseas e diarreia(9).

Cancro: Artrite Reumatóide e Agentes anti-TNF

O papel do TNF- α na carcinogénese é complexo e os seus efeitos na fisiopatologia do cancro são diversos e não inteiramente compreendidos. Entende-se que esta citocina está envolvida no desenvolvimento e progressão de cancro, principalmente pelo seu efeito pró-inflamatório, que promove ADN aberrante, levando a um crescimento e disseminação da neoplasia, nomeadamente por processos de inflamação local, angiogénese e alteração da resposta a fármacos citotóxicos. Estes fatores poderão, por sua vez, levar a uma diminuição da sobrevida.

Por outro lado, o TNF- α funciona também como mediador para a ativação do fator nuclear κ B (NF- κ B), que medeia a apoptose celular e desempenha um papel importante no combate a

infecções ou a células tumorais – pela ativação de células NK e linfócitos CD8 – tendo, portanto, um caráter protetor nestas patologias.

É ainda importante destacar que o TNF- α tem a capacidade de induzir necrose em tumores malignos, quer *in vitro*, quer *in vivo*, e por esse motivo tem vindo a ser investigado como potencial adjuvante no tratamento de cancro (2,11, 13-15).

Devido à etiologia comum para AR e neoplasias, epidemiologicamente, existe uma relação positiva entre uma elevada atividade de doença e complicações decorrentes de AR e o risco de certas neoplasias sólidas e linfomas, quando comparado à população geral. Ainda assim, embora neoplasias sejam mais frequentes em pacientes que sofrem de AR, ainda não há *guidelines* estabelecidas para doentes que padeçam de ambas as patologias (2, 13-15).

A comorbilidade de AR com neoplasia induz a necessidade de tratamento concomitante destas duas entidades e, por vezes, é mesmo necessário recorrer a terapias mais agressivas com agentes biológicos para amenizar os sintomas causados por AR. Há que destacar que uma elevada atividade de doença no contexto de AR, além de exigir uma maior duração deste tratamento com agentes antirreumáticos é, por si só, um fator de risco para o desenvolvimento de cancro (2, 14).

Um bom controlo da AR promove uma melhor qualidade de vida e melhoria funcional durante tratamentos de cancro e, por esse motivo, o uso de terapêuticas dirigidas à AR, ainda que mais agressivas, previne dano articular e permite um melhor retorno ao estado basal do doente, após o tratamento da neoplasia, independentemente do prognóstico do cancro(14).

As *guidelines* sugerem que doentes com AR, com cancro sólido previamente tratado podem ser tratados de forma semelhante a doentes sem história de neoplasia, porém esta recomendação baseia-se em evidências limitadas e, por esse motivo, tanto clínicos como pacientes sentem receio de iniciar/continuar terapias com agentes biológicos após um diagnóstico prévio de neoplasia(14).

Assim, o tratamento de pacientes que sofrem de doenças inflamatórias, com antecedentes de neoplasia torna-se um desafio para os clínicos que os acompanham. Isto, porque a ausência de recomendações sólidas quanto ao possível uso de DMARDs nestes pacientes, bem como o receio de recorrência e progressão de neoplasias constituem um fator limitante para um adequado tratamento(14).

Os iTNF- α (tendo como exemplos ADA, ETA, INF, GOL) são agentes biológicos usados no tratamento de AR e permitem um adequado controlo desta patologia. No entanto, a ausência de recomendações a este respeito torna o seu uso limitado em doentes com comorbilidade de neoplasia, uma vez que a estes fármacos é atribuído o risco de desenvolvimento de tumor. Isto ocorre porque vários DMARDs sintéticos biológicos têm atividade imunossupressora e potencial de suprimir alguma imunidade anti-tumoral, aumentando o risco de surgimento ou

recorrência de neoplasia e o surgimento de infecções. Por este motivo, estes agentes farmacológicos tendem a ser suspensos após o diagnóstico de cancro (2, 14, 15).

Um ensaio clínico com tofacitinib (TOFA) (um inibidor Janus cinase (iJAK)) reportou um aumento da incidência de linfoma e cancro do pulmão em pacientes quando comparado a pacientes tratados com iTNF- α . Com base nisto, a FDA considerou que outros iJAKs – como baricitinib (BARI) ou upadacitinib (UPA) – podem ter um risco semelhante ao TOFA, pela partilha de mecanismos de ação, o que em última instância resultou numa advertência ao uso de DMARDs (tais como os iJAKs), pelo risco acrescido de neoplasia (15,16).

Foi ainda reportado que o tratamento convencional de AR com recurso a *non-biological* DMARDs (nbDMARDs), tais como o MTX, pode alterar a imunovigilância e consequentemente acelerar o desenvolvimento de cancro(2).

No entanto, a contribuição real dos iTNF para o risco de desenvolvimento tumoral não é bem compreendida e pode atuar como fator de confusão, condicionado pelo uso adjuvante de agentes imunossupressores por uma grande parcela dos pacientes. Vários ensaios clínicos demonstram um incremento de até três vezes do risco relativo de cancro em indivíduos sob terapia com ADA em combinação com outros agentes, algo que não se verifica quando este é utilizado em monoterapia. Assim, torna-se pouco claro em que casos é, ou não, indicado continuar o tratamento com DMARDs em pacientes que sofrem de AR e que tenham antecedentes de doença oncológica. Na mesma linha, pouco está estabelecido sobre o uso de DMARDs logo após o diagnóstico de neoplasias malignas (15-17).

Com a descontinuação de DMARDs, é expectável que haja um aumento da atividade de doenças inflamatórias e, é de igual forma previsível um agravamento do prognóstico, tanto da AR como da doença oncológica. De facto, pacientes que padeçam tanto de cancro como de AR têm pior prognóstico do que aqueles que apenas sofrem da segunda entidade e, por outro lado, a atividade de doença no contexto de AR tem uma relação positiva na mortalidade de doentes oncológicos, independentemente do tipo de cancro de base. Maiores taxas de atividade de AR associam-se a um maior risco de desenvolver neoplasias, como por exemplo linfoma, o que sugere que doentes com um tratamento sub-ótimo de AR e passado de doença oncológica poderão ter risco aumentado de recorrência de cancro. O receio da recorrência de cancro é, em grande parte, responsável por tornar o tratamento de AR sub-ótimo (15,16).

Estudos revelam que um número significativo de pacientes com AR que desenvolveram cancro durante o tratamento com DMARDs terão continuado este tratamento, inclusive com recurso a agentes biológicos, o que realça a necessidade da continuidade do tratamento da doença inflamatória mesmo após o diagnóstico de neoplasia. O sucesso do tratamento de doenças inflamatórias com iTNF ofusca o seu risco potencial de cancro (2, 14, 15, 17)

É território desconhecido que tipo de mudanças ocorrem na atividade da AR após a suspensão dos DMARDs, isto porque a quimioterapia pode atenuar a inflamação autoimune subjacente.

Já na prática clínica, observam-se exacerbações da AR após descontinuar o tratamento com DMARDs(15).

A incerteza quanto à possibilidade de o uso de agentes biológicos aumentar o risco de surgimento ou recorrência de malignidade ou até de interferir na efetividade dos tratamentos oncológicos – sejam eles quimioterapia, radioterapia ou cirurgia – coloca pacientes e cuidadores em posições complicadas no que toca ao retorno à terapêutica de base para AR, particularmente com estes agentes. Não existe um consenso em relação a quando é melhor retomar este tratamento após o diagnóstico de cancro – se de forma imediata, ou protelada em 1, 2 ou 5 anos – sem que daí advinha o incremento de riscos. As *guidelines* vigentes indicam que pacientes com antecedentes de cancro sólido, com remissão completa há mais de 5 anos e com necessidade de retomar tratamentos com agentes biológicos, podem fazê-lo. Ainda assim, os dados que suportam esta decisão são limitados (14-16).

Um estudo sobre o uso de iTNF em pacientes com AR descreveu um menor risco de cancro, se comparado à coorte sob tratamento com nbDMARDs. Estes resultados são especialmente notórios no que toca a neoplasias gastrointestinais, da mama ou geniturinárias. Sugere-se que os iTNF tenham um papel na redução do risco de cancro por conta do seu efeito anti-inflamatório. Isto porque há uma relação positiva entre a existência de inflamação crónica e carcinogénese, e também na medida em que condiciona uma supressão tumoral ao inibir o TNF- α – um fator pró-tumoral. Esta hipótese é apoiada pelo facto de que o uso de AINEs se associa a uma diminuição do risco de cancro, em particular dos tipos supracitados, algo que coincide com a redução encontrada neste estudo(2).

Influência na Incidência/Diagnóstico

A preocupação quanto ao uso de iTNF advém de uma meta-análise que descreve um aumento do risco de cancros sólidos em até quatro vezes em doentes tratados com INF ou ADA, quando comparados com a amostra sujeita a placebo. Estes resultados não foram replicados em meta-análises subsequentes. Para mais, estudos observacionais a longo prazo não descreveram uma associação entre o uso de iTNF e o aumento do risco de cancro (13,14).

Meta-análises sugerem ainda a possibilidade de aumento do risco de cancro em pacientes expostos a iTNF num período médio de seguimento de 6 meses. Porém, levanta-se a questão se tal é devido ao uso de iTNF ou se, por outro lado, o contexto do tratamento aumenta a probabilidade de diagnóstico de neoplasia em estadios mais precoces, na medida em que um melhor controlo da AR permite uma melhor distinção de sinais e sintomas relacionados não com esta patologia, mas com uma neoplasia concomitante(11).

Estudos indicam que não há diferenças significativas em relação ao risco de cancro entre pacientes sob iTNF quando comparados aos submetidos a DMARDs, e que não houve diferenças em proporção ou quanto ao risco relativo para neoplasias específicas. Não obstante,

deve ser realizada uma avaliação caso a caso, em colaboração com a oncologia e avaliar o sofrimento oriundo da doença inflamatória (13, 15-17).

Um estudo reporta que pacientes expostos a iTNF em monoterapia tinham uma maior taxa de incidência de linfoma por comparação a doentes não expostos a iTNF ou tiopurinas. Por outro lado, o primeiro grupo mantinha uma menor taxa, quando confrontado com pacientes tratados com tiopurinas em monoterapia ou com uma combinação de iTNF + tiopurinas(17).

Há, ainda, sugestão de uma possível redução do risco de cancro da mama ou colorretal em doentes tratados com iTNF, embora esta associação careça ainda de mais investigação (2, 13).

Conclui-se que em pacientes com aumento da atividade da doença inflamatória, o uso de DMARDs pode ser considerado de forma semelhante, quer estes tenham, ou não, antecedentes de patologia oncológica (15).

Vários estudos são conflitantes entre si quanto ao risco de cancro em pacientes com AR tratados com iTNF, dado que alguns reportam um aumento significativo da incidência de cancros, enquanto outros concluem o oposto(2).

Alguns ensaios relatam que pacientes, com história passada de cancro, com patologias imuno-mediadas, e que foram submetidos a tratamento com iTNF ou modeladores imunes (ou seja, que não foram submetidos a imunossupressão) têm incidência de neoplasia semelhante(15).

Influência no Prognóstico

Estudos que se debruçam sobre a segurança do uso de iTNF em pacientes oncológicos com AR têm-se focado no risco da incidência da malignidade, mas os seus efeitos a nível de estadiamento ao momento do diagnóstico ou sobre o prognóstico são escassos (11,16).

Relativamente ao estadiamento no momento do diagnóstico de neoplasia, não foram encontradas diferenças entre as coortes expostas e não expostas a agentes biológicos (11).

Quanto ao cancro do pulmão, o grau do estadiamento foi mais favorável para pacientes expostos a iTNF. Como explicação sugere-se, então, que o aumento da vigilância de pacientes sob terapia biológica – por meio de exames de imagem, como Raio-X regulares – está na origem de uma mais precoce deteção deste tipo de neoplasia(11).

Os clínicos mostram reservas quanto ao uso de agentes biológicos após o diagnóstico de cancro, porque a segurança destes ainda não está estabelecida, particularmente no que concerne ao prognóstico, progressão e recorrência desta patologia. Ainda assim, os dados atualmente disponíveis mostram que a recorrência de neoplasias não é superior nos doentes submetidos a este tipo de farmacoterapia (14,16).

No momento do diagnóstico, o grau de estadiamento de cancro é semelhante entre pacientes expostos e não expostos a agentes biológicos. No seguimento, também não foram encontradas diferenças quanto ao risco relativo de morte (ajustado aos fatores epidemiológicos) ou de sobrevida global entre doentes submetidos, ou não, a iTNF (11,15).

Materiais e Métodos

Pacientes

Estudo retrospectivo dos registos clínicos dos pacientes seguidos por doença reumatológica expostos a agentes biológicos no Hospital Amato Lusitano, o que resultou num total de 111 pacientes. Destes, onze pacientes desenvolveram cancro. Para obtenção dos dados foi solicitado parecer à comissão de ética da ULSCB dia 14 de fevereiro de 2024, com parecer favorável a 1 de março de 2024.

Dados relativos ao uso de DMARDS e ao cancro e seu tratamento

Analisou-se o ambiente, sexo, idade, hábitos tabágicos, comorbilidades (peso, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial (HTA), diabetes *mellitus* (DM), doença pulmonar obstrutiva crónica, asma e hipercolesterolemia), dados relacionados com a doença reumatológica (diagnóstico, data de diagnóstico, agente biológico, data de início), dados relacionados com o cancro (diagnóstico, suspensão de agente biológico e sua data e eventual retoma, tempo após início do DMARDS, escolha de tratamento), tratamentos associados (MTX, hidroxiquina, glicocorticoides, anti-inflamatórios não esteroides), uso de agentes biológicos ou JAK (iTNF, iJAK, IL12.23, IL17, IL6) e ainda *outcome* (necessidade de hospitalização, morte e seguimento).

Análise Estatística

Pela baixa quantidade de amostra neste estudo e impossibilidade de comparação com coorte semelhante, mas não exposta a agentes biológicos, os dados foram analisados com recurso a estatística simples.

Resultados

O estudo aborda 111 doentes com doença reumatológica sob terapêutica biológica na Unidade de Reumatologia da ULS Castelo Branco, EPE. As patologias reumatológicas com necessidade de terapêutica biológica mais prevalentes são a AR (48,6%), EA (24,3%) e APso (23,4%) (Tabela 1).

Patologia	n	%
Artrite Reumatóide	54	48,6%
Artrite Psoriática	26	23,4%
Espondilite Anquilosante	27	24,3%
Doença Inflamatória Intestinal	3	2,7%
Artrite Idiopática Juvenil	1	0,9%
Total	111	100%

Dos pacientes avaliados, 67,6% são do sexo feminino (n=75) e 32,4% são do sexo masculino (n=36) e a idade dos pacientes compreende-se entre os 18 e os 85 anos, com uma média idade de 55,2 anos. Apenas um indivíduo é de raça negra, sendo os demais de raça caucasiana. No que se refere a nacionalidade dos utentes estudados, a maioria é de nacionalidade portuguesa (n=106). Os restantes, dois são de nacionalidade brasileira, um de nacionalidade ucraniana, um de nacionalidade romena e outro de nacionalidade angolana. Quanto ao ambiente onde residem os utentes, 55,9% dos pacientes vive em ambiente rural enquanto 44,1% vive em ambiente urbano. Em relação a hábitos tabágicos, 14,4% dos pacientes são fumadores, 3,6% são ex-fumadores e 82% não fumadores. No que diz respeito ao peso dos pacientes, 1,8% apresentam um índice de massa corporal (IMC) correspondente a baixo peso/magreza (n=2), 34,2% com peso normal (n=38), 48,6% com excesso de peso (n=54) e 15,3% são obesos (n=17). 38,7% dos pacientes têm comorbilidades associadas das quais a mais comum é a hipertensão arterial que afeta 23,4% dos pacientes (n=26), seguindo-se a obesidade com 15,3% (n=17) e a diabetes mellitus com 7,2% (n=8) (tabela 2).

Característica	Subcategoria	n	%
Sexo	Feminino	75	67,6%
	Masculino	36	32,4%
Ambiente	Urbano	49	44,1%
	Rural	62	55,9%
Hábitos Tabágicos	Fumador	20 (4 ex-fumadores)	18% (3,6% ex-fumadores)
	Não fumador	91	82%
IMC	Magreza	2	1,8%
	IMC normal	38	34,2%
	Excesso de Peso	54	48,6%
	Obesidade	17	15,3%
Comorbilidades	Sem comorbilidades	68	61,3%

	Com comorbilidade	43	38.7%
	HTA	26	23.4
	DM	8	7.2%
	DPOC	4	3.6%
	Asma	2	1.8%
	Obesidade	17	15.3%
	Hipercolesterolemia	4	3.6%

Nesta Unidade de Reumatologia, os pacientes foram expostos a terapêutica biológica sendo os mais comuns os inibidores de TNF- α (76,6%) (Tabela 3). O uso de agentes biológicos configurou-se como 1ª escolha na maioria dos doentes (78,8%). 66,1% dos pacientes fazem terapêutica adjuvante, sendo que 47,7% fazem MTX, 39,4% glicocorticoides e 4,6% anti-inflamatórios não esteroides (tabela 4).

Inibidores TNF- α	85	76,6%
IL6	8	7,2%
IL12/23	6	5,4%
IL17	6	5,4%
Inibidores JAK	5	4,5%
RTX	1	0,9%
Total	111	100%

Metotrexato		59	53,1%
	MTX \leq 10 mg/sem	22	19,8%
	MTX 12,5 – 20 mg/sem	19	17,1%
	MTX \geq 20 mg/sem	18	16,2%
LEF		6	5,4%
Hidroxicloroquina		0	0%
Glicocorticoides		60	54,1%
	PDN \leq 7,5 mg/dia	57	51,4%
	PDN \geq 10 mg/dia	3	2,7%
AINEs		26	23,4%
	Diariamente	9	8,1%
	<i>On demand</i>	17	15,3%
Nº total de doentes com tratamento adjuvante		81	72,9%

Em relação aos doentes com AR tratados com agentes biológicos, os fármacos mais utilizados foram o ETA e ADA (ambos com 25,9%, n=14) ambos iTNF (tabela 5). Nos doentes com EA, ressalva-se o GOL (33,3%) e ADA (25,9%) como as terapêuticas mais usadas, novamente, todos pertencente à classe dos iTNF (tabela 6). No que diz respeito aos fármacos mais utilizados nos doentes com APso foram o ADA (30,8%), o ETA e o USTEK (23,1%) e o SEKU (15,4%) sendo os 2 primeiros iTNF e os restantes IL-12/23 e IL-17 respetivamente (tabela 7).

Tabela 5 - Tratamento Artrite Reumatóide (AR).		
AR	54	
Adalimumab (ADA)	14	25,9%
Etanercept (ETA)	14	25,9%
Tocilizumab (TCZ)	8	14,6%
Golimumab (GOL)	7	13%
Infliximab (INF)	3	5,6%
Certolizumab (CTZ)	2	3,7%
Baricitinib (BARI)	2	3,7%
Upadacitinib (UPA)	2	3,7%
Tofacitinib (TOFA)	1	1,9%
Rituximab (RTX)	1	1,9%
Total	54	100%

Tabela 6 - Tratamento Espondilite Anquilosante (EA).		
EA	27	
Golimumab (GOL)	9	33,3%
Adalimumab (ADA)	7	25,9%
Infliximab (INF)	5	18,5%
Etanercept (ETA)	2	7,4%
Certolizumab (CTZ)	2	7,4%
Secucinumab (SEKU)	2	7,4%
Total	27	100%

Tabela 7 - Tratamento Artrite Psoriática (APso).		
APso	26	
Adalimumab (ADA)	8	30,8%
Etanercept (ETA)	6	23,1%
Ustekinumab (USTEK)	6	23,1%
Secucinumab (SEKU)	4	15,4%
Golimumab (GOL)	2	7,7%
Total	26	100%

Dos 111 pacientes no estudo, 11 foram diagnosticados com cancro, o que corresponde a 9,9% do total dos doentes (tabela 8). Destes, 36,4% são do sexo masculino (n=4) e 63,6% do sexo feminino (n=7). No que diz respeito ao tipo de neoplasia, dois eram cancro da mama, um da próstata, três da pele (um carcinoma espinho-celular, um melanoma e um baso-celular), uma neoplasia gástrica, uma neoplasia do colon ascendente, um sarcoma retroperitoneal, um tumor do colon sigmoide e um tumor ginecológico (adenocarcinoma endometrióide do ovário).

A maioria dos pacientes (72,7%) eram não fumadores. Dois outros doentes eram ex-fumadores (n=2, 18,2%) e apenas um (9,1%) era fumador activo. Cinco doentes apresentavam IMC

normal, quatro doentes apresentavam-se com excesso de peso, um era obeso e outro magro (IMC<18).

Relativamente ao tipo de tratamento a que os pacientes foram submetidos, 54,5% destes (n=6) foram submetidos a apenas cirurgia para tratamento da respectiva neoplasia; 9,1% a cirurgia, quimioterapia e radioterapia (n=1); 9,1% a cirurgia e quimioterapia (n=1); e 27,3% (n=3) foram submetidos apenas a quimioterapia (tabela 9). Dois dos pacientes aguardavam cirurgia à data da realização do trabalho.

Em relação ao grupo de patologias, foram identificadas quatro neoplasias no grupo de doentes com AR sob tratamento biológico (36,4%) (três destes doentes tinham AR seropositiva; um com AR seronegativa); outras quatro em doentes com espondilartrite axial (36,4%) e três outras neoplasias em doentes com APso (27,3%).

Todos os casos identificados neste grupo de doentes que faz ou fazia agentes biológicos, o medicamento sob o qual foi identificada e confirmada a neoplasia foram os fármacos anti-TNF α : quatro sob ADA, três sob GOL, dois sob ETA e dois sob INF.

Quanto a terapêutica farmacológica adjuvante ao agente biológico usada neste grupo de doentes oncológicos com doença inflamatória articular: todos os doentes com AR faziam MTX; nos doentes com APso, dois (em três) também faziam MTX. Apenas no grupo de doentes com espondiloartrite nenhum fazia qualquer imunossupressor. Em relação a utilização de corticoterapia por mais de quatro semanas, a situação foi exatamente idêntica à do MTX: todos os doentes do grupo AR faziam corticoterapia; dois em três doentes faziam-no no grupo de APso, enquanto no grupo da espondiloartrite nenhum utente fazia corticoterapia.

Tabela 8 – Pacientes diagnosticados com cancro		
Pacientes diagnosticados com cancro	11	9,9%
Pacientes não diagnosticados com cancro	100	90,1%
Total	111	100%
Tabela 9 – Tratamento cancro		
Cirurgia + Quimioterapia + Radioterapia	1	9,1%
Cirurgia + Quimioterapia	1	9,1%
Apenas Cirurgia	6	54,5%
Quimioterapia	3	27,3%

Tabela 10 – Características dos doentes com cancro.				
Sexo	Feminino	7	63,6%	
	Masculino	4	36,4%	
Doença Reumatológica	Espondilite Anquilosante	4	36,4%	
	Artrite Psoriática	3	27,3%	
	Artrite Reumatóide	4	36,4%	
		Seropositiva	3	75%
		Seronegativa	1	25%
Hábitos Tabágicos	Fumador	1	9,1%	
	Não fumador	10	90,9%	
IMC	Magreza	1	9,1%	
	IMC normal	5	45,4%	
	Excesso de Peso	4	36,4%	
	Obesidade	1	9,1%	
Classe farmacológica do agente biológico	īTNF	11	100%	
	Adalimumab	4		
	Golimumab	3		
	Etanercept	2		
	Infliximab	2		
Terapêutica adjuvante	MTX	6	54,5%	
Suspensão do tratamento com agente biológico	Sim	8	72,7%	
	Não	2	18,2%	
	Suspensão prévia	1	9,1%	

Dos doentes com o diagnóstico estabelecido de cancro, oito (72,7%) suspenderam de imediato o agente biológico, um (9,1%) dos pacientes já havia suspenso o agente biológico um ano antes do diagnóstico da neoplasia e apenas dois pacientes (18,2%) permaneceram sob tal terapêutica (ambos com neoplasias da pele: carcinoma espinho-celular e carcinoma basocelular). Dos doentes que suspenderam o agente biológico apenas um, por agravamento da sua doença base (espondilartrite axial) teve necessidade de reiniciar tratamento biológico, mas com fármaco com diferente mecanismo de ação - não se tratando de fármaco anti-TNF α - mas antes pelo anticorpo monoclonal recombinante totalmente humano seletivo para a interleucina-17A (SEKU).

Tabela 11 – Resumo 1. das características dos doentes que desenvolveram neoplasia durante tratamento biológico.					
Doente	Idade	Sexo	Diagnóstico	Agente biológico	Tipo de Neoplasia
1	58	F	AR	ADA	CA cólon (ascendente)
2	56	F	AR	ETA	CA cólon (sigmoide)
3	69	F	AR	ADA	CA ovário (adenocarcinoma endometrióide)
4	57	F	AR	GOL	CA basocelular
5	42	F	EA	GOL	CA mama
6	60	M	EA	GOL	CA próstata

7	79	M	EA	INF	Melanoma
8	44	F	EA	INF	CA gástrico
9	75	M	APso	ETA	CA espinho-celular/verrucoso
10	68	M	APso	ADA	Sarcoma retroperitoneal
11	40	F	APso	ADA	CA mama

Tabela 12 – Resumo 2. das características dos doentes que desenvolveram neoplasia durante tratamento biológico

Doente	Parou biológico	Status DIA	Estadio da neoplasia	Status neoplasia	Reinício de biológico
1	Sim	<i>Flare</i>	IV (metastização hepática)	Terminal	Não
2	Sim	Controlado	III	Remissão	Não
3	Sim	Controlado	I (localizado)	Remissão	Não
4	Não	Controlado	I (localizado)	Remissão	Manteve
5	Sim	Controlado	II	Em tratamento	Não
6	Sim	Controlado	II	Remissão	Não
7	Sim	<i>Flare</i>	I (localizado)	<i>In situ</i>	<i>Switch SEKU</i>
8	Sim, 1 ano antes	Controlado	IV	Terminal	Não
9	Não	Controlado	I (localizado)	Remissão	Manteve
10	Sim	<i>Flare</i>	IV	Morte	Não
11	Sim	Controlado	II	Em tratamento	Não

Discussão

Pacientes com AR têm risco aumentado de neoplasia em relação à população em geral. Para além de aumentar o risco de desenvolvimento de neoplasia, a presença de AR aumenta o risco de complicações associadas ao cancro. No entanto, este aumento de risco não é totalmente compreendido e *guidelines* sobre o tratamento de doentes com AR e cancro não foram estabelecidas. A ausência de recomendações definidas quanto ao uso de DMARDs nestes pacientes e o receio de recorrência e progressão de neoplasia nestes casos é um fator limitante ao seu tratamento adequado (2, 13-15).

O aumento de risco de cancro causado pela inflamação da AR induz a necessidade de tratar doentes com AR e cancro concomitante e, por vezes, com doença reumatológica ativa é necessário o uso de tratamentos mais agressivos. No entanto, quando ocorre diagnóstico de neoplasia durante o tratamento de AR, é comum descontinuar tratamento com biológicos, devido aos seus efeitos imunossupressores que teoricamente podem interferir com o tratamento do cancro e aumentar o seu risco de recorrência e de infeção (2, 14, 15).

A contribuição dos agentes iTNF em relação ao risco tumoral não é clara, o que causa receio nos clínicos quanto à sua utilização em pacientes com antecedentes de neoplasia e quanto à sua continuação em pacientes com diagnóstico recente de cancro (15-17).

Estudos referem não haver diferenças significativas em relação ao risco de cancro entre doentes expostos e não expostos a tratamento com agentes iTNF (13, 15-17). Já em relação ao estadiamento do cancro no momento do diagnóstico, os resultados dos efeitos do iTNF são escassos, mas estudos não encontram diferenças entre as coortes (11,16).

Em relação às espondilartropatias, o risco de neoplasia tem sido menos estudado comparativamente com a AR. Contudo, ainda assim, há um aumento do risco de neoplasia tanto para a APso como para a EA comparativamente com a população em geral. Tal verifica-se em particular na APso para o cancro da mama e na EA para o cancro do tubo digestivo. Em relação a neoplasias hematológicas, o risco emerge para ambas as patologias (18).

Uma correcta avaliação do risco de neoplasia potencialmente associado ao uso de terapêuticas biológicas é complexa e desafiadora. Tal deve-se a várias razões, mas, em particular, à elevada incidência de neoplasias na população geral. Além do mais, as doenças reumáticas estão associadas a um risco intrínseco de neoplasia devido ao seu estado de inflamação crónica (18). Por isso, neste estudo, examinou-se retrospectivamente o uso de agentes biológicos em doentes seguidos no serviço de Reumatologia do Hospital Amato Lusitano, por patologia reumatológica e a ocorrência de neoplasia neste grupo de doentes.

Em relação aos 111 doentes incluídos neste estudo, a maioria era do sexo feminino (63.6%), com uma idade média de 55,2 anos, sendo que as patologias reumatológicas mais comuns

eram a AR, a EA e a APso. Num estudo publicado em 2020, *Cometi L et al* (18), incluiu 921 doentes tendo encontrado 21 com neoplasias (com exclusão nas neoplasias cutâneas não melanoma), com uma dominância do sexo feminino (61.9%). No que diz respeito à patologia onde se verificou maior número de casos de neoplasia, tal foi de 66.67% em doentes com AR, 19.05% em doentes com APso e 14.28% em doentes com EA, contrastando um pouco com a percentagem encontrada no trabalho agora realizado. Em relação à terapêutica biológica nos doentes em quem foi detectada neoplasia, 10 encontravam-se a fazer ETA e 6 outros com ADA. Nos restantes doentes foi encontrado um caso com TCZ, outro com GOL, INF e abatacept. No trabalho realizado na Unidade de Reumatologia, conforme anteriormente mencionado, os dois tratamentos onde se verificou maior número de neoplasias foi o ADA e o GOL, talvez reflexo de uma prática de prescrição diferente, eventual, daquela realizada em Itália. Ainda segundo *Cometi L et al* (18), as neoplasias mais encontradas foram o cancro do pulmão (contrastando com nenhum caso nesta Unidade), cancro da mama (três casos), melanoma e linfoma (ambos com dois casos).

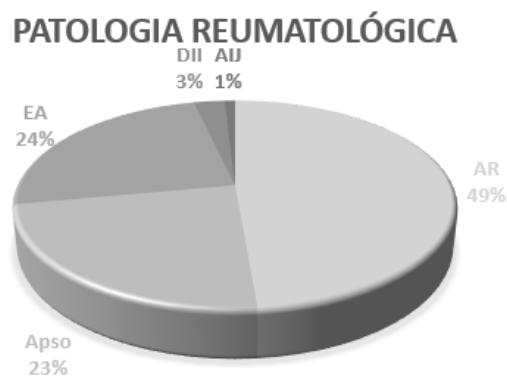


Figura 1 – Patologia Reumatológica. AIJ – Artite Idiopática Juvenil. APso – Artrite Psoriática, AR – Artrite Reumatóide, DII – Doença Inflamatória Intestinal, EA – Espondilite Anquilosante

Avaliando a literatura, a percentagem de doentes que desenvolveu cancro no seguimento de terapêutica com agentes biológicos é mais baixa que a encontrada neste trabalho. Por exemplo, no estudo desenvolvido por *Choi et al*, apenas 2,53% dos doentes submetidos a tratamento com iTNF desenvolveram neoplasia(2). Resultados semelhantes foram descritos por *Mercer et al* (3,63% dos doentes submetidos a iTNF) (13) e *Raaschou et al* (3,68% dos pacientes submetidos a tratamento com agentes biológicos)(11). Estes resultados corroboram a hipótese de que o tratamento com agentes biológicos, nomeadamente agentes iTNF, não aumenta o risco de desenvolvimento de cancro, algo também evidenciado pelo trabalho em questão, apesar dos resultados apresentados demonstrarem uma maior taxa de doentes que desenvolveram neoplasia (9,9% dos doentes submetidos a tratamento com agentes biológicos).

Estas diferenças podem advir de fatores epidemiológicos da população em estudo, tendo em conta que na literatura estão descritos casos com bases nacionais e coortes mais significativas (2,11,13) e este trabalho foca-se apenas nos doentes seguidos em Reumatologia no Hospital Amato Lusitano.

Apesar da descrição de maior frequência de linfomas em doentes tratados com iTNF, tal não se verificou neste grupo de doentes avaliados. Em relação à neoplasia da mama estar entre os mais frequentes, tal está de acordo com aquilo que é encontrado na população em geral.

Foi avaliado o uso concomitante de outros fármacos, em particular corticosteróides e MTX, que podem ter influência no risco de malignidade, mas atendendo ao tamanho da amostra não foi procurada associação, nomeadamente naqueles que estariam a receber doses mais elevadas de corticosteróides (PDN \geq 10mg/dia), ou ainda nos doentes que faziam DMARDs em combinação, por exemplo.

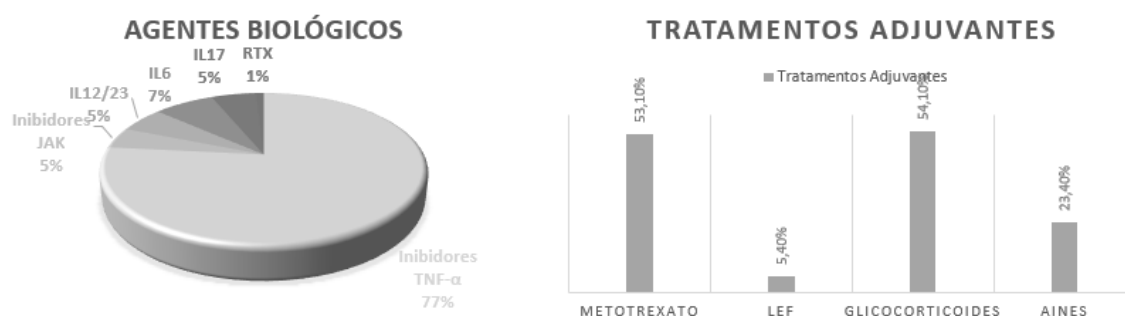


Figura 2 – Agentes Biológicos e Tratamentos Adjuvantes. AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides, IL – Interleucina, JAK – Janus Cinase, LEF – Leflunomida, RTX – Rituximab, TNF- α – Fator de Necrose Tumoral alfa

Tanto na AR como na EA, a maioria dos doentes foi submetido a tratamento com iTNF. Já na APso, para além do recurso a iTNF, uma parte considerável dos doentes foi submetida a tratamento com IL-12/23 e IL-17. De salientar que não foi verificado qualquer caso de cancro nos doentes a fazer tratamento não-iTNF.

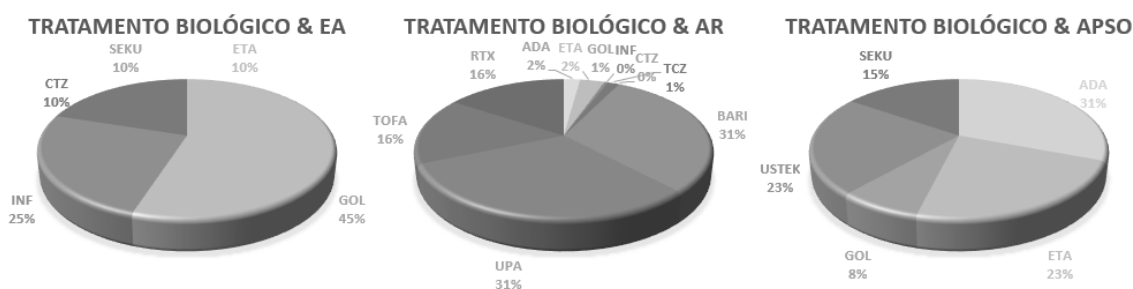


Figura 3 – Tratamento Biológico na Espondilite Anquilosante, Artrite Reumatóide e Artrite Psoriática. ADA – Adalimumab, Apso – Artrite Psoriática, AR – Artrite Reumatóide, BARI – Baricitinib, CTZ – Certolizumab, EA – Espondilite Anquilosante, ETA – Etanercept, GOL – Golimumab, INF – Infliximab, RTX – Rituximab, SEKU – Secucinumab, TCZ- Tocilizumab, TOFA – Tofacitinib, UPA – Upadacitinib, USTEK - Ustecinumab

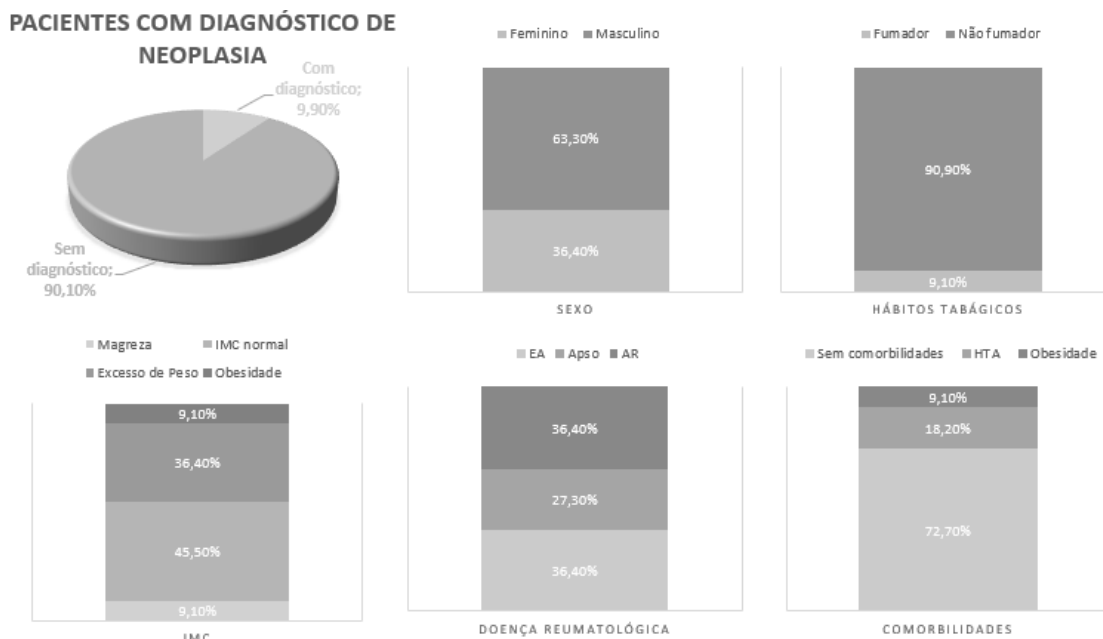


Figura 4 – Pacientes com diagnóstico de neoplasia e suas características. APso – Artrite Psoriática, AR – Artrite Reumatóide, EA – Espondilite Anquilosante, HTA – Hipertensão Arterial, IMC – Índice de Massa Corporal

Neste estudo, os tipos de cancro que os doentes desenvolveram ao longo do tratamento da sua doença reumatológica de base com agentes biológicos foram muito heterogêneos e o seu estadiamento de acordo com o sistema TNM foi igualmente disperso. Após diagnóstico de cancro a maioria dos doentes suspendeu o tratamento da sua patologia reumatológica com agente biológico e nenhum retomou tratamento.

Observou-se que a maioria dos doentes que desenvolveu neoplasias durante o tratamento da sua condição reumatológica não se encontra a fazer a sua terapêutica biológica, sem que tal reflectisse um agravamento da sua condição clínica - a maior parte, mantém-se em remissão clínica.

Limitações

O presente trabalho tem várias limitações:

- 1- Trata-se de um estudo retrospectivo observacional;
- 2- Poderão existir viés de registo e recordação;
- 3- Amostragem pequena em comparação a outros estudos semelhantes para tirar conclusões reproduzíveis.

Conclusão

Em conclusão, a presente dissertação evidencia a ocorrência de neoplasias em doentes com doenças inflamatórias articulares, sob tratamento biológico e a orientação terapêutica decorrida desde essa ocorrência.

Nesta pequena série de doentes (n=11), não se verificou uma elevada taxa de *reports* de doentes descompensados. Aliás, apenas um teve de fazer *switch* terapêutico para controlar o surto inflamatório/agudização das queixas do doente. Oito doentes suspenderam os seus tratamentos e não mais foi reiniciado qualquer um deles.

A farmacovigilância a longo prazo deve ser mantida neste grupo de doentes que necessitam de tratamento biológico e em especial naqueles que necessitam de voltar a fazer um agente biológico para clarificação da segurança do doente e eventuais efeitos adversos. Serão necessários mais estudos para analisar o papel dos DMARDs clássicos, comorbilidades, assim como todos os tratamentos biológicos, incluindo *i*TNF α e não *i*TNF α no risco de desenvolvimento de neoplasias.

Referências Bibliográficas

1. Reumatologia SP de. Sociedade Portuguesa de Reumatologia - Artrite Reumatoide [Internet]. [citado a 2023 Dec 21]. Disponível em: <https://spreumatologia.pt/artrite-reumatoide/>
2. Choi B, Park HJ, Song YK, Oh YJ, Kim IW, Oh JM. The risk of newly diagnosed cancer in patients with rheumatoid arthritis by TNF inhibitor use: a nationwide cohort study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2022;24(1):1–11. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13075-022-02868-w>
3. DGS. Programa Nacional Contra as Doenças Reumáticas. Direcção Geral da Saúde, 2005. 92 p.
4. Reumatologia SP de. Sociedade Portuguesa de Reumatologia - Espondilite Anquilosante [Internet]. [citado a 2024 Feb 13]. Disponível em: <https://www.spreumatologia.pt/espondilite-anquilosante/>
5. Narciso L. Manual Informativo para o Doente com Espondilite Anquilosante. *Soc Port Reumatol* [Internet]. 2012;1–28. Disponível em: <http://www.spreumatologia.pt/doencas/espondilite-anquilosante/manual-informativo/148>
6. Grupo de Consensos para as terapêuticas Bilológicas na Espondilite Anquilosante da SPR. Consensos para as Terapêuticas TNF-alfa para a Espondilite Anquilosante. *Acta Reumatol Port*. 2005;(30):155–9.
7. Machado PM, Cerqueira M, Ávila-Ribeiro P, Aguiar R, Bernardo A, Sepriano A, et al. Portuguese recommendations for the use of biological therapies in patients with axial spondyloarthritis - 2016 update. *Acta Reumatol Port*. 2018;2018(1):52–61.
8. Silva D, Portelinha D. Artrite Psoriática - Informações médicas para doentes e familiares. 2006;1–12.
9. Narciso L. Manual Informativo para o doente com Artrite Psoriática. *Soc Port Reumatol* [Internet]. 2013; Disponível em: https://spreumatologia.pt/wp-content/uploads/2019/11/Manual_DT_PsA_01.pdf
10. Vieira-Sousa E, Machado PM, Costa J, Ribeiro A, Aguiar R, Cerqueira M, et al. Portuguese recommendations for the use of biological therapies in patients with psoriatic arthritis - 2015 update. *Acta Reumatol Port*. 2015;2015(3):275–90.
11. Raaschou P, Simard JF, Neovius M, Askling J. Does cancer that occurs during or after anti-tumor necrosis factor therapy have a worse prognosis?: A national assessment of overall and site-specific cancer survival in rheumatoid arthritis patients treated with biologic agents. *Arthritis Rheum*. 2011;63(7):1812–22.
12. Barcelos A. Espondilite Anquilosante- Revisão. 0:1–2.
13. Mercer LK, Lunt M, Low ALS, Dixon WG, Watson KD, Symmons DPM, et al. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: Results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1087–93.

14. Pappas DA, Rebello S, Liu M, Schenfeld J, Li YF, Collier DH, et al. Therapy with biologic agents after diagnosis of solid malignancies: Results from the corona registry. *J Rheumatol.* 2019;46(11):1438–44.
15. Joo Y Bin, Jung SM, Park YJ, Kim KJ, Park KS. Use of Disease-modifying Antirheumatic Drugs After Cancer Diagnosis in Rheumatoid Arthritis Patients. *J Rheum Dis.* 2022;29(3):162–70.
16. Phan H, Weideman RA, CIPHER DJ, Feagins LA. Safety of tumor necrosis factor inhibitor use in patients with concomitant malignancy. *Intest Res.* 2020;18(3):282–8.
17. Ledder O. The Question That Doesn't Seem to Go Away: Cancer Risk of Anti-TNF Therapy. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2022;67(1):6–7. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10620-021-06883-w>
18. Cometi L, Bruni C, Passavanti S, Tofani L, Bartoli F, Fiori G, et al. Risk of malignancy and biologic therapy in rheumatic inflammatory diseases: A single-center experience. *Rheumatol Immunol Res* [Internet]. 2020 Dec 1;1(1):39–45. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.2478/rir-2020-0001/html>

Anexos

Anexo I – Parecer comissão de ética ULSCB



Documento: Submissão do pedido de autorização para a realização do estudo

Assunto: Pedido de parecer para a realização do estudo "Ocorrências de neoplasias em doentes sob terapêutica biológica"

Requerente: Margarida Vieira Martins

Título: "Ocorrências de neoplasias em doentes sob terapêutica biológica" que pretende determinar se o uso de agentes biológicos como tratamento de doença reumatológica condiciona alterações do risco de desenvolvimento de neoplasia.

Investigador: Margarida Vieira Martins

Orientador: Pedro Abreu

Co-Orientador: Ana Carolina Santos Silva Rocha

População do Estudo: Pacientes seguidos por doença reumatológica expostos a agentes biológicos no HAL.

Serviço onde decorre o estudo: Reumatologia

Data do pedido: datado no HAL a 14/02/2024

A Comissão de Ética da ULSCB, EPE, concorda com a aplicação do referido estudo desde que seja mantida a confidencialidade dos sujeitos do mesmo e todos os princípios éticos inerentes ao processo de investigação sejam respeitados.

ULS de Castelo Branco, E.P.E, 1 de março de 2024

A Comissão de Ética

Isabel Regina Soares
Maria
Fulvia
João Tolgado
António
Margarida Vieira Martins