



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

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

Vanessa Patrícia Lisboa Pereira

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

FICHA CATALOGRÁFICA
SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Pereira, Vanessa Patrícia Lisboa
P436 Uso de imunobiológicos e desenvolvimento de doenças neoplásicas em
pacientes com doenças reumáticas juvenis: revisão sistemática / Vanessa
Patrícia Lisboa Pereira. Salvador: VPL Pereira, 2015.

viii 69 fls.

Professor orientador: Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão de Curso de
Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da
Bahia (UFBA).

1. Doença reumática - Crianças. 2. Fatores biológicos. 3. Neoplasias. I.
Robazzi, Teresa Cristina Martins Vicente. II. Universidade Federal da Bahia.
Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU – 616.72-002.77



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

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

Vanessa Patrícia Lisboa Pereira

Professora orientadora: **Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2015.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

Monografia: *Uso de imunobiológicos e desenvolvimento de doenças neoplásicas em pacientes com doenças reumáticas juvenis: revisão sistemática*, de **Vanessa Patrícia Lisboa Pereira**.

Professora orientadora: **Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi**

COMISSÃO REVISORA:

- **Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi**, Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Isabel Cristina Britto Guimarães**, Professora do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Andreia Carvalho dos Santos**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós-graduação em Patologia Humana e Experimental (PPgPat) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:

Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IX Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2015.

*“Ainda que eu tenha o dom de profetizar
e conheça todos os mistérios e toda a ciência;
ainda que eu tenha tamanha fé,
a ponto de transportar montes,
se não tiver amor, nada serei.”*

(extraído do livro da Bíblia **1 Coríntios**,
capítulo 13, versículo 2)

Aos meus pais, **Hivanildo e Carla**, e à minha irmã, **Jéssica**,
por constante cumplicidade e amor

EQUIPE

- Vanessa Patrícia Lisboa Pereira, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.
Correio-e: vp_lisboa@hotmail.com;
- Teresa Cristina Martins Vicente Robazzi, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ À minha professora orientadora, Doutora **Teresa Robazzi**, pelo genuíno interesse em aprender junto e construir um trabalho de metodologia e conteúdo complexos e questionadores da prática médica vigente. Sua presença atenciosa e delicada será guardada em minha memória com muito carinho; sua orientação acadêmica tem sido de inestimável valia para meu futuro médico.
- ◆ Aos membros da Comissão Revisora desta monografia **Isabel Guimarães** e **Andreia Carvalho dos Santos**, meus especiais agradecimentos pela disponibilidade e avaliação cuidadosa do trabalho.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE QUADROS, TABELAS E FLUXOGRAMA	2
SIGLÁRIO	3
I. RESUMO	4
II. OBJETIVOS	5
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
IV. REVISÃO DA LITERATURA	9
IV.1. Neoplasias no adulto com doença reumática	9
IV.2. Uso de imunobiológicos em pacientes pediátricos e neoplasias	10
IV.3. Neoplasias e artrite idiopática juvenil	11
IV.4. Neoplasias e lúpus eritematoso sistêmico juvenil	12
IV.5. Neoplasias e outras doenças reumáticas juvenis	13
IV.5.1. Uveíte idiopática	13
IV.5.2. Poliarterite nodosa	14
V. METODOLOGIA	15
VI. RESULTADOS	18
VI.1. Busca e seleção de artigos	18
VI.2. Dados bibliométricos	21
VI.3. Risco de câncer em pacientes com doenças reumáticas juvenis	33
VI.4. Doenças reumáticas estudadas	33
VI.5. Tipo de câncer associado	33
VI.6. Agentes biológicos e câncer	34
VII. DISCUSSÃO	35
VIII. CONCLUSÕES	40
IX. SUMMARY	41
X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
XI. ANEXO	
•ANEXO I: Relação de artigos excluídos da Revisão Sistemática após leitura de título e <i>abstract</i> dispostos em ordem alfabética	48

ÍNDICE DE QUADROS, TABELAS E FLUXOGRAMA

QUADROS

- QUADRO 1. Descritores utilizados para a pesquisa da literatura orientada pela questão no contexto PPR (Problema/Preditor/Resultado) usando a base de dados MEDLINE/PubMed. **15**
- QUADRO 2. Características gerais dos artigos incluídos na revisão sistemática. **22**

TABELAS

- TABELA 1. Resultados da pesquisa da literatura orientada pela questão no contexto PPR (Problema/Preditor/Resultado) usando a base de dados MEDLINE/PubMed. **18**
- TABELA 2. Resultados da aplicação dos descritores nas bases de dados SCielo, LILACS e Biblioteca Cochrane/BIREME. **20**

FLUXOGRAMA

- FLUXOGRAMA 1. Processo de seleção de artigos para a revisão sistemática. **21**

SIGLÁRIO

1. AIJ: Artrite idiopática juvenil
2. AR: Artrite reumatoide
3. ASLO: *Antistreptolisin*
4. FDA: *Food and Drug Administration*
5. LES: Lúpus eritematoso sistêmico
6. LESJ: Lúpus eritematoso sistêmico juvenil
7. LH: Linfoma Hodgkin
8. LLA: Leucemia linfocítica aguda
9. LNH: Linfoma não-Hodgkin
10. MII: Miopatias idiopáticas inflamatórias
11. MTX: Metotrexato
12. PAN: Poliarterite nodosa
13. SEER: *Surveillance, Epidemiology, and End Results online database (EUA)*
14. TNF- α : *Tumor necrosis factor alfa*
15. CI: *confidence interval*
16. SIR: *Standardized incidence ratio*
17. HR: *Hazard ratio*
18. RR: *Relative risk*
19. IRR: *Incidence rate ratio*

I. RESUMO

USO DE IMUNOBIOLOGICOS E DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS NEOPLÁSICAS EM PACIENTES COM DOENÇAS REUMÁTICAS JUVENIS: REVISÃO SISTEMÁTICA. **Introdução:** As doenças reumáticas juvenis afetam o sistema musculoesquelético e se iniciam antes dos 16 anos de idade. Apresentam etiologia variada, identificável ou desconhecida, porém as de natureza inflamatória autoimune têm sido associadas ao maior risco de desenvolvimento de neoplasias, independentemente do tratamento. **Objetivo:** Avaliar o risco de câncer em pacientes com doenças reumáticas juvenis e sua associação com imunobiológicos. **Metodologia:** Revisão sistemática da literatura disponível nos bancos de dados: PubMed/MEDLINE, LILACS, Scielo e Biblioteca Cochrane/Bireme. **Resultados:** Foram analisadas 9 publicações. Houve aumento no risco de câncer na população com doença reumática juvenil comparada à população em geral. A maioria dos cânceres especificados eram de natureza linfoproliferativa. Sete estudos não especificaram a terapêutica ou não definiram associação entre a mesma e risco de câncer. Apenas um estudo sugeriu essa associação ao observar maior risco em pacientes diagnosticados nos últimos 20 anos, período de advento de novas terapias. Um estudo constatou maior risco em uma população não tratada com imunobiológicos, sugerindo tratar-se da evolução natural da doença e não do efeito adverso da terapêutica. **Discussão:** O número limitado de desfechos encontrados foi insuficiente para quaisquer conclusões definitivas. Pela análise dos artigos, a incidência de malignidades na população estudada parece não estar associada ao uso de imunobiológicos. **Conclusão:** Estudos demonstram aumento no risco de malignidade associada a doenças reumáticas juvenis. Isso pode depender da atividade da doença e não é atribuível ao tratamento com imunobiológicos.

Palavras chave: 1. Doenças reumáticas - criança; 2. Fatores biológicos; 3. Neoplasias.

II. OBJETIVOS

A. Geral:

Determinar, através de revisão sistemática, o risco de câncer em pacientes com doenças reumáticas juvenis quando comparados com a população geral.

B. Específicos:

1. Determinar se agentes imunobiológicos estão associados com neoplasias em crianças e adolescentes com doenças reumáticas;
2. Determinar se há maior incidência de algum tipo específico de câncer em crianças e adolescentes com doenças reumáticas.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O termo doença reumática juvenil engloba uma variedade de condições que afetam primária ou secundariamente o sistema musculoesquelético e se iniciam antes dos 16 anos de idade. Apresentam etiologias variadas, identificáveis ou desconhecidas, dentre as quais se destacam as resultantes da desregulação do sistema imune e que estão associadas com a inflamação crônica. Assim, a maioria das crianças com doenças reumáticas recebem tratamento com agentes terapêuticos imunossupressores. Há evidências científicas de que o uso de terapia imunossupressora, bem como a própria desregulação imunitária podem aumentar o risco de desenvolvimento de malignidades [1]. Essas evidências sugerem que o sistema imune pode auxiliar na prevenção ou aumentar a promoção de carcinogênese. Vários potenciais mecanismos patogênicos para este fenômeno têm sido propostos [1,2].

Num estado de ativação permanente, mediadores imunes tais como citocinas, quimiocinas e radicais livres podem causar danos teciduais que conduzem à inflamação crônica e, subsequentemente, aumentam o risco de carcinogênese. Além disso, a estimulação contínua e rápida de proliferação das células imunes também podem contribuir para a linfoproliferação maligna. Outros fatores que afetam a atividade imunológica, como as mutações genéticas que alteram as vias de reparo do DNA, bem como as vias apoptóticas também podem reforçar um ambiente cancerígeno [1,2].

Alternativamente, numerosas observações sugerem que o sistema imune inibe a progressão do câncer. Dentre essas observações, tem-se a de que pacientes que tomam medicamentos imunossupressores a longo prazo têm chances aumentadas de desenvolvimento de câncer; e, semelhantemente, que pacientes imunocomprometidos por outras condições diversas são mais suscetíveis ao desenvolvimento de determinadas doenças malignas [2].

Do ponto de vista epidemiológico, as doenças reumáticas juvenis são incomuns e as neoplasias da infância são raras. Esses fatores complicam muito o estudo da associação entre a incidência de malignidade em doenças reumáticas juvenis [1].

Desde que as terapias direcionadas para inibir o *Tumor necrosis factor alfa* (*TNF- α* - através dos agentes biológicos etanercepte, adalimumabe, infliximabe, certolizumabe pegol, e golimumabe – os dois últimos ainda sem estudos específicos conduzidos em pacientes pediátricos e, portanto, sem eficácia e segurança estabelecidas nessa população) foram introduzidas (há mais de dez anos), estes notáveis

medicamentos têm provado ser extremamente eficazes para o tratamento de uma ampla variedade de condições reumatológicas e inflamatórias como artrite, psoríase, uveíte e diferentes vasculites, e inclusive renderam aos seus descobridores, os pesquisadores Maini e Feldman, o prêmio Lasker de pesquisa clínica médica em 2003 [3,4]. A primeira droga dessa classe de medicamentos aprovada pelo *Food and Drug Administration* (*FDA* - órgão governamental dos Estados Unidos da América responsável pelo controle dos medicamentos em seu país) amplamente utilizada para tratar a artrite idiopática juvenil (*AIJ*) foi a etanercepte, que demonstrou ser segura e altamente eficaz em ensaios clínicos [4].

Apesar do efeito benéfico destes medicamentos, o seu uso não é isento de riscos. Embora os eventos adversos tenham sido limitados nos ensaios clínicos iniciais, o uso mais amplo desses agentes levou à identificação de vários efeitos secundários relativamente comuns [3].

Os primeiros relatos da associação entre o uso de agentes inibidores do *TNF- α* e desenvolvimento de câncer ocorreram logo após esses medicamentos se tornarem amplamente disponíveis. A compreensão, porém, das bases para esse aumento no risco de desenvolvimento de condições neoplásicas em pacientes tratados por inibição do *TNF- α* tem sido difícil e a grande heterogeneidade nos tipos de doenças autoimunes e nos protocolos de tratamento vêm dificultando ainda mais a obtenção de respostas claras [3].

Em 2008 o *FDA* relatou um aumento da taxa de malignidade entre as crianças que faziam uso de agentes inibidores do *TNF- α* (incluindo crianças com *AIJ*), que ocorria após trinta meses de tratamento, em média [1,4]. Houve a identificação de 48 casos de malignidade (31 casos envolvendo o uso do infliximabe, 2 casos envolvendo o uso do adalimumabe e 15 casos envolvendo o uso do etanercepte). Os autores deste relatório estimaram que a taxa total de malignidade associada ao uso do etanercepte era aproximadamente igual à taxa de malignidade na população em geral, mas a taxa de linfoma (um tipo de câncer que envolve as células do sistema imunitário) foi aproximadamente cinco vezes maior [4]. Cerca de metade dos casos incidentes de câncer tratavam-se de linfoma (Hodgkin e não-Hodgkin), enquanto os outros casos relatados envolviam uma variedade de diferentes tumores, incluindo leucemia, melanoma e tumores de órgãos sólidos. Alguns dos tipos de câncer relatados foram fatais. Isso resultou em um inquérito que exigiu, a partir de novembro de 2009, avisos mais severos através da aplicação da “tarja preta” na caixa de todos os agentes

inibidores do *TNF- α* (como uma maneira de advertir que tais medicamentos podem causar efeitos adversos graves ou até mesmo fatais), o que aumentou a preocupação sobre a relação entre doença maligna e doenças reumáticas juvenis [1,4,5]. O relatório do *FDA* foi criticado por motivos metodológicos e seguido por vários estudos que têm investigado a associação entre malignidade, AIJ e outras doenças reumáticas juvenis [1].

O entendimento sobre o aumento significativo do risco de malignidade em crianças com AIJ devido ao tratamento com agentes inibidores do *TNF- α* é obscurecido pela ausência de conhecimento sobre o risco pelo próprio curso natural e processo inflamatório crônico da doença, em seus subtipos e gravidades, o que já tem-se buscado em estudos com adultos [6]. Poucos estudos vêm sendo propostos acerca de outras doenças reumáticas juvenis [1].

IV. REVISÃO DA LITERATURA

IV.1. Neoplasias no adulto com doença reumática

O risco de desenvolvimento de doenças malignas em pacientes com doenças autoimunes, em especial a artrite reumatóide (AR), foi suscitado ao longo de muitos anos [7,8]. Pacientes com AR parecem ter um padrão definido de risco para neoplasias em locais específicos, incluindo um claro aumento do risco de câncer de pulmão, mieloma múltiplo e linfoma, tanto Hodgkin, quanto não Hodgkin [7,9]. A AR, bem como outras doenças auto-imunes, está associada a um risco aumentado de linfoma não-Hodgkin (LNH), apesar da incerteza quanto a contribuição relativa da doença de base e a dos medicamentos utilizados no tratamento [10].

Há uma série de explicações hipotéticas para as diferentes taxas de risco de certas doenças malignas em pacientes com AR em comparação com pacientes sem a doença. A ocorrência aumentada de linfomas nas formas mais graves de AR pode estar relacionada à alta atividade da doença ou mesmo à propriedade imunossupressora das drogas tradicionais antirreumáticas modificadoras da doença utilizadas na abordagem terapêutica da gestão dessas condições [7,10].

Os possíveis mecanismos para um aumento do risco de linfoma em pacientes com AR incluem a própria patogênese dessa doença, caracterizada pelo estímulo imunológico persistente que pode: predispor a transformação maligna de células B CD5+ e sua seleção clonal; diminuir o número e a função dos linfócitos T supressores, incluindo aqueles dirigidos contra o pró-oncogene do vírus de Epstein-Barr; além de diminuir a atividade das células *natural killer* no fluido sinovial, tecido, sangue e linfa. Assim, a inflamação acaba por desempenhar um papel chave no risco de linfoma, de modo que o papel do tratamento da AR no surgimento de tumores torna-se incerto [7].

Um estudo [11] realizado em 2013 no Brasil, no estado do Paraná, através da revisão de prontuários de pacientes com diagnóstico de AR acompanhados em um ambulatório de reumatologia mostrou que, na população estudada, o aparecimento de tumor maligno antes do diagnóstico da AR se dava em idade mais avançada do que nos pacientes em que houve o surgimento depois do diagnóstico da AR, indicando que o início mais precoce da doença (com maiores chances de manter inflamação por mais tempo) favorece a presença da neoplasia, antecipando o surgimento desta na vida do paciente. A partir destes estudos em adultos avaliando o risco de desenvolvimento de

neoplasias, tem surgido o interesse desta possível associação na população infanto-juvenil.

IV.2. Uso de imunobiológicos em pacientes pediátricos e neoplasias

Na faixa etária pediátrica, os agentes biológicos têm sido utilizados particularmente em doenças inflamatórias que não são controladas após uso combinado de drogas ou em monoterapia de anti-inflamatórios não-hormonais, corticosteróides, drogas modificadoras do curso da doença, imunossupressores e/ou gamaglobulina intravenosa [12].

Dentre as doenças que podem se beneficiar dos agentes biológicos, encontram-se: AIJ, miopatias idiopáticas inflamatórias (MII), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ) [12].

O metotrexato (MTX) é um antimetabólito e uma droga antifolato usada no tratamento do câncer e de doenças autoimunes. Essa droga age inibindo o metabolismo do ácido fólico. Tem-se sugerido uma relação entre o tratamento com MTX em doenças auto-imunes e a ocorrência de linfoma. A hipótese de que MTX tem um papel na etiologia das doenças linfoproliferativas é sustentada pela observação de remissão espontânea de linfoma em alguns casos após a cessação da terapia com este medicamento. Ainda que não haja forte evidência científica, na prática médica há a recomendação de rastreio periódico para o desenvolvimento de doença linfoproliferativa em pacientes com AIJ de difícil controle que recebem MTX ou quando há o desenvolvimento de novos sintomas durante a terapia [13].

Os níveis elevados de *TNF- α* desempenham um papel importante na inflamação patológica e destruição das articulações em várias doenças mediadas pelo sistema imunológico. Os agentes inibidores do *TNF- α* suprimem o sistema imunitário por bloquearem a atividade dessa citocina que está naturalmente envolvida em respostas inflamatórias e imunes normais [14].

O *FDA* aprovou três agentes inibidores do *TNF- α* para uso em crianças: etanercepte, em 1999, para o tratamento de AIJ em crianças maiores do que 4 anos (mais tarde esse limite foi reduzido para crianças maiores do que 2 anos); infliximabe, em 2006, para tratar a doença de Crohn em crianças maiores do que 6 anos; e adalimumabe, em 2008, para tratar AIJ em crianças maiores de 4 anos [14].

O *FDA* tem investigado relatos de malignidade em crianças que foram tratadas

com agentes inibidores do *TNF- α* e em 2008 comunicou uma possível associação entre o uso de agentes inibidores do *TNF- α* e o desenvolvimento de linfoma e outros tipos de câncer em crianças e adultos jovens [15].

Estudo [14] realizado entre 2008 e 2010, através de notificações de eventos adversos através de um programa criado pelo *FDA*, o *MedWatch*, pós uso desses medicamentos inibidores do *TNF- α* identificou quarenta e oito relatos de malignidade em crianças: 31 após o uso de infliximabe, 15 após uso de etanercepte e 2 após o uso de adalimumabe. Metade das malignidades relatadas foram linfomas (incluindo tanto Hodgkin quanto não Hodgkin). Os casos restantes envolveram uma variedade de diferentes doenças malignas incluindo leucemias. Vale ressaltar que a verdadeira taxa de incidência destes eventos na população pediátrica pode ser ainda maior, tendo em vista a possibilidade de subnotificação substancial para programa estabelecido pelo *FDA*.

IV.3. Neoplasias e artrite idiopática juvenil

A AIJ é uma doença inflamatória de natureza crônica, idiopática e autoimune. De início em menores de 16 anos, caracteriza-se por artrite crônica com duração superior a seis semanas consecutivas e pode acometer uma ou várias articulações. É uma das doenças crônicas mais comuns na infância e uma das doenças reumáticas mais comuns na pediatria [16]. A incidência do início da doença ocorre com um primeiro pico nas crianças menores de 5 anos (principalmente como AIJ oligoarticular) e com um segundo pico na adolescência (como poliartrite fator reumatóide positivo ou como um grupo das artrites relacionadas à entesite) [17]. O tratamento da AIJ pode incluir medicamentos antirreumáticos modificadores da doença não biológicos ou biológicos. Pode ter efeitos significativos sobre a iniciação ou a função do sistema imunitário durante a infância e adolescência, embora o significado de quaisquer efeitos no risco de câncer não seja bem compreendido [18].

Estudos recentes relatam risco aumentado de linfomas e outras doenças malignas em crianças e adolescentes com AIJ tratados com agentes inibidores do *TNF- α* . Como consequência, tais medicamentos têm recebido tarja preta [19]. Cabe salientar ainda acerca do estudo supracitado [14,19,20] realizado pelo *FDA* que documentou as notificações de neoplasias malignas que ocorreram em crianças e adolescentes expostos aos agentes inibidores do *TNF- α* , que dos 48 casos, 15 (aproximadamente 31% do total)

ocorreram em pacientes com AIJ com menos de 18 anos de idade.

A interpretação do risco de desenvolvimento de neoplasia pela atividade da doença é, contudo, prejudicada pela escassez de dados na ausência de terapias biológicas [18].

Como o próprio *FDA* concluiu em 2009, a incidência de doença neoplásica maligna em crianças com AIJ não está bem definida [19]. Também está longe de ser determinado se o aumento dos riscos de câncer em locais específicos reportados em pacientes adultos com AR [7,9], que não foram tratados com terapia biológica, pode ser extrapolado para o universo pediátrico, em que a taxa de câncer, bem como o tipo e distribuição, é notadamente diferente.

Um estudo de corte-*coorte* realizado na Suécia [18], por acesso a base de dados nacional com registros de 1969 a 2007, bem como por visitas ambulatoriais no período de 2001 a 2007, verificou que pacientes virgens de produtos biológicos, cujo diagnóstico da AIJ foi feito entre 40 e 20 anos atrás e recebiam acompanhamento, não apresentavam um risco aumentado de câncer. No entanto, apesar de não se ter encontrado explicação imediata para a diferença observada, os pacientes cujo diagnóstico de AIJ foi feito nos últimos 20 anos, pareciam ter um risco significativamente aumentado de doenças neoplásicas linfoproliferativas.

IV.4. Neoplasias e lúpus eritematoso sistêmico juvenil

O LES é uma doença reumática de caráter autoimune que afeta principalmente mulheres na segunda e terceira décadas de vida. Sua etiologia é desconhecida, porém está relacionada a fatores genético, imunológicos e ambientais. Na população infanto-juvenil é mais raro e estima-se uma incidência de 6 a 20 casos/100.000 crianças, com maior acometimento em meninas e não-brancos. A expressão clínica e sorológica difere da que ocorre em adultos e a doença habitualmente se apresenta com curso evolutivo mais grave. O início precoce tem sido relacionado com pior prognóstico, principalmente no que se refere ao acometimento renal [21].

Há um crescente interesse em se estabelecer um perfil de desenvolvimento de doenças neoplásicas malignas em pacientes com LES. Sabe-se que estes indivíduos têm uma suscetibilidade aumentada para o desenvolvimento de certos tipos de câncer. Nos pacientes com LES, o risco para desenvolvimento de LNH é muito maior do que na população geral. Suspeita-se que os medicamentos imunossupressores vêm

desempenhando um papel importante neste desfecho, mas podem existir ainda outros fatores relacionados, como a própria atividade da doença. O LES pode, ainda, aumentar o risco de outros linfomas, de câncer de pulmão, bem como de displasia cervical. Agentes virais também podem aparecer como possíveis contribuintes para o maior risco de desenvolvimento dessas neoplasias específicas em pacientes com LES e também de outras como carcinoma vulvovaginal e neoplasias hepáticas [21].

Comparando-se com o montante de dados sobre o risco de câncer em adultos com LES, sabe-se relativamente pouco sobre o risco de câncer no quadro de LESJ. Um estudo *coorte* norte-americano [22] realizado entre os anos de 1974 e 2009 mostrou que, dos 797 pacientes estudados, em 9 ocorreram neoplasias invasivas, quando o que se esperaria para a população geral seria apenas 2,1 casos.

IV.5. Neoplasias e outras doenças reumáticas juvenis

IV.5.1. Uveíte idiopática

A uveíte é uma doença inflamatória que envolve o trato uveal. É classificada como uveíte anterior, intermediária ou posterior, dependendo da parte do olho afetada pelo processo inflamatório. Embora esteja frequentemente associada a uma doença sistêmica de base, por exemplo, AIJ, um número significativo de casos em crianças não apresentam sinais ou sintomas associados, e são rotulados como idiopática [23]. A uveíte não-infecciosa idiopática é uma doença crônica, relativamente rara na infância, mas grave, com significativo potencial de complicações e cegueira a longo prazo [24]. As crianças constituem 5-10% dos pacientes com uveíte e as meninas parecem desenvolver ligeiramente mais frequentemente do que os meninos. Entre todas as crianças com inflamação intraocular, a uveíte anterior é responsável por 30 a 40% dos casos, a uveíte posterior 40 a 50%, e as uveítes intermediárias 10 a 20% [25].

Até um terço das crianças com uveíte cursam com grave deficiência visual. A uveíte é uma importante causa de morbidade ocular em crianças e o diagnóstico e tratamento imediatos são essenciais para minimizar o risco de perda de visão a longo prazo [25]. As terapias biológicas modificadoras da doença são estratégias de tratamento disponíveis para as uveíte em crianças. No entanto, a ausência de estudos randomizados controlados que comprovem sua eficácia limita a compreensão de quando se iniciar a terapia, que agente escolher, quanto tempo deve durar o tratamento,

e, em caso de falha, se a mudança para outro agente inibidor do *TNF- α* poderia ser uma opção [24].

As complicações mais comumente associadas com a uveíte, que cursam com a perda da visão em crianças, são: catarata, ceratopatia em faixa, glaucoma e edema macular cistóide [25]; sendo pouco descrita a associação da condição inflamatória ou de sua terapêutica com um maior risco de desenvolvimento de doenças neoplásicas. Um recente estudo longitudinal retrospectivo [26] realizado no Canadá com o objetivo de determinar a taxa, bem como os fatores de risco, para o desenvolvimento de neoplasias em pacientes com doenças reumáticas juvenis tratados com agentes biológicos mostrou que de um total de 6 pacientes que tiveram como desfecho um tipo de câncer (de um n=357), 1 havia sido diagnosticado previamente com uveíte idiopática.

IV.5.2. Poliarterite nodosa

Poliarterite nodosa (PAN) é uma forma de vasculite caracterizada por necrose inflamatória de artérias de pequeno e médio porte. Tem um curso crônico e recorrente, possivelmente associada a febre, artralgia, mialgia e neuropatia [27,28].

A maioria dos casos de PAN é idiopática, porém, na PAN da infância, observou-se associação com elevados títulos de *Antistreptolisin (ASLO)*, sugerindo infecção prévia por estreptococos do grupo A [29].

Trata-se de uma condição rara na infância e há poucas informações descritas na literatura sobre possíveis complicações da doença ou de seu tratamento a longo prazo. Um recente estudo retrospectivo realizado na Itália com o objetivo de descrever as características clínicas da doença de início na infância mostrou um risco substancial de morbimortalidade correlacionado principalmente com acometimento renal e neurológico por lesão irreversível em tais órgãos [30]. Poucas publicações têm referido uma possível associação dessa condição com um maior risco de infecções e câncer [29,31].

V. METODOLOGIA

Delineamento do Estudo

Revisão Sistemática da Literatura seguindo os critérios de qualidade PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses* PRISMA [32].

Estratégias de Busca para as Bases de Dados Eletrônicas

As bases de Dados eletrônicas: MEDLINE/PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), LILACS (<http://lilacs.bvsalud.org>), Scielo (<http://www.scielo.br>) e Biblioteca Cochrane/Bireme (<http://cochrane.bireme.br/portal/php/index.php>) foram consultadas. Para a busca na base de dados MEDLINE/PubMed foi realizada uma pesquisa da literatura orientada pela questão no contexto PPR (Problema/Preditor/Resultado). O **Quadro 1** expõe os descritores relacionados a cada um dos itens do PPR. Para a busca nas bases de dados Scielo, LILACS e Biblioteca Cochrane/Bireme os mesmos descritores foram lançados em combinação booleana. Buscou-se também referências secundárias relevantes citadas nos artigos.

Quadro 1. Descritores utilizados para a pesquisa da literatura orientada pela questão no contexto PPR (Problema/Preditor/Resultado) usando a base de dados MEDLINE/PubMed		
QUESTÃO: <i>Em pacientes com doenças reumáticas juvenis [P], o uso de agentes imunobiológicos [P] está relacionado ao desenvolvimento de doenças neoplásicas [R]?</i>		
(P) PROBLEMA	(P) PREDITOR	(R) RESULTADO
Doenças Reumáticas Juvenis	Agentes Imunobiológicos	Doenças Neoplásicas
Descritores	Descritores	Descritores
<i>“child”, “childhood”, “adolescence”, “adolescent”, “young”, “juvenile”, “pediatric”, “rheumatic diseases”, “idiopathic arthritis”, “lupus”, “idiopathic uveitis”, “polyarteritis nodosa”</i>	<i>“biologics agents”, “biological therapy”, “tumor necrosis factor alpha blockers”, “TNF alpha blockers”, “tumor necrosis factor alpha inhibitors”, “TNF alpha inhibitors”, “Anti-TNF-a”, “infliximab”, “etanercept”, “adalimumab”, “MTX”</i>	<i>“malignancy”, “malignancies”, “neoplastic disease”, “neoplasia”, “cancer”, “lymphoma”</i>

Critérios de Inclusão

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

Critérios de Exclusão

Foram excluídos:

1. Artigos duplicados;
2. Revisões da literatura, relatos com menos de cinco casos e editoriais;
3. Abstracts.

Seleção dos Artigos e Avaliação Qualitativa

A seleção dos estudos encontrados nas bases de dados foi realizada de maneira independente por dois revisores (pesquisador e orientador científico) através da avaliação de título, resumo e leitura do artigo integral quando identificados como potencialmente elegíveis. Discordâncias foram ajustadas após discussão. Os critérios descritos pela iniciativa STROBE: aprimorando a apresentação de resultados de estudos observacionais em epidemiologia [33] foram utilizados para avaliar a qualidade metodológica individual dos artigos. Seguindo os substratos propostos pelo *checklist* da iniciativa STROBE, os estudos foram classificados como satisfatórios, quando mais de 66% dos itens explicitados estavam presentes; intermediários, quando estavam presentes de 33-65% dos itens; ou insatisfatórios, quando menos de 32% dos itens eram contemplados. A classificação de um estudo original como intermediário ou insatisfatório está relacionada a maior probabilidade daquele estudo apresentar vieses variados.

As informações dos artigos foram categorizadas em uma matriz de aferição dos dados cujos itens são:

1. Autoria;

2. Ano;
3. Origem;
4. Revista onde foi publicado e impacto;
5. Desenho do estudo;
6. Número de pacientes;
7. Diagnóstico da doença reumática juvenil;
8. Idade do paciente;
9. Uso de imunobiológicos;
10. *Rate ratio* (*CI - confidence interval*; *SIR - standardized incidence ratio*; *HR - hazard ratio*; *RR - relative risk*; *IRR - incidence rate ratio*) associados ou não ao uso de imunobiológicos;
11. Tipo de câncer associado;
12. Principais conclusões.

O produto final dessa revisão sistemática, então, é a análise descritiva dos dados coletados. Metanálises não foram utilizadas.

Aspectos Éticos

Todos os artigos incluídos na revisão foram aprovados pelos respectivos comitês de ética dos locais de coleta de dados. Para este presente estudo, em acordo com a Resolução CNS- MS, números 196 de 1996, não é necessária a análise pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

VI. RESULTADOS

VI.1. Busca e seleção de artigos

A **Tabela 1** expõe o número de artigos encontrados ao final de cada passo da pesquisa orientada pela questão usando a base de dados MEDLINE/PubMed.

Tabela 1. Resultado da pesquisa da literatura orientada pela questão no contexto PPR (Problema/Preditor/Resultado) usando a base de MEDLINE/PubMed			
PASSOS DA PESQUISA		SINTAXE	NÚMERO DE ARTIGOS
1. Seleciona artigos que se referem a criança ou adolescente	#1	<i>((((Child) OR Childhood) OR Adolescence) OR Adolescent) OR Young) OR Juvenile) OR Pediatric</i>	3.306.476
2. Seleciona artigos que se referem a doenças reumáticas	#2	<i>(((“Rheumatic Diseases”) OR “Idiopathic Arthritis”) OR Lupus) OR “Idiopathic Uveitis”) OR “Polyarteritis Nodosa”</i>	103.122
3. PROBLEMA (combina as perguntas anteriores)	#3	<i>#1 AND #2</i>	23.086
4. PREDITOR (seleciona artigos que se referem a agentes imunobiológicos)	#4	<i>((((((((“Biologics Agents”) OR “Biological Therapy”) OR “Tumor Necrosis Factor Alpha Blockers”) OR “TNF Alpha Blockers”) OR “Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitors”) OR “TNF Alpha Inhibitors”) OR “Anti-TNF-a”) OR infliximab) OR etanercept) OR adalimumab) OR MTXOR “TNF alpha Blockers”) OR Infliximab) OR Etanercept) OR Adalimumab</i>	25.703
5. RESULTADO (seleciona artigos que se referem a doença neoplásica)	#5	<i>(((malignancy) OR malignancies) OR “neoplastic disease”) OR neoplasia) OR cancer) OR lymphoma</i>	3.091.315
6. Combina os três itens do PPR	#6	<i>#3 AND #4 AND #5</i>	65

Dos 65 artigos científicos pré-selecionados ao final da pesquisa na base de dados MEDLINE/PubMed, houve:

- Exclusão de 61 artigos após análise do título e/ou resumo por fugirem do tema proposto;
- Inclusão de 4 artigos para leitura integral.

A ferramenta “*Medical Subject Headings*” (MeSH) da base de dados MEDLINE/PubMed foi utilizada. Segue a definição dos termos selecionados:

- Rheumatic Diseases

“Disorders of connective tissue, especially the joints and related structures, characterized by inflammation, degeneration, or metabolic derangement.”

- Arthritis, Juvenile

“Arthritis of children, with onset before 16 years of age. The terms juvenile rheumatoid arthritis (JRA) and juvenile idiopathic arthritis (JIA) refer to classification systems for chronic arthritis in children. Only one subtype of juvenile arthritis (polyarticular-onset, rheumatoid factor-positive) clinically resembles adult rheumatoid arthritis and is considered its childhood equivalent.”

- Biological Therapy

“Treatment of diseases with biological materials or biological response modifiers, such as the use of GENES; CELLS; TISSUES; organs; SERUM; VACCINES; and humoral agents.”

A **Tabela 2** expõe o número de artigos encontrados nas demais bases de dados (SCielo, LILACS e Biblioteca Cochrane/Bireme) a partir do teste dos descritores em combinações booleanas.

Dos 186 artigos científicos que retornaram à pesquisa nas bases de dados através das combinações booleanas, após a análise dos títulos e resumos houve:

- Exclusão de 181 artigos por duplicidade (com os artigos gerados na busca anterior), por não representarem artigos originais ou por apresentarem temática irrelevante para o objetivo da presente pesquisa;
- Inclusão de 5 artigos potencialmente elegíveis.

Tabela 2. Resultado da aplicação de descritores nas bases de dados SCielo, LILACS e Biblioteca Cochrane/BIREME

Combinação Booleana	SCielo	LILACS	Biblioteca Cochrane/BIREME
<i>(Juvenile OR Childhood OR Pediatric)</i>	8.973	17.684	23.985.065
<i>("Idiopathic Arthritis" OR "Systemic Lupus" OR "Rheumatic Diseases")</i>	691	7.533	95.820
<i>(Cancer OR Malignancy OR Malignancies OR Neoplasm)</i>	11.584	41.650	2.307.493
<i>((Juvenile OR Childhood OR Pediatric) AND ("Idiopathic Arthritis" OR "Systemic Lupus" OR "Rheumatic Diseases") AND (Cancer OR Malignancy OR Malignancies OR Neoplasm))</i>	4	1	181

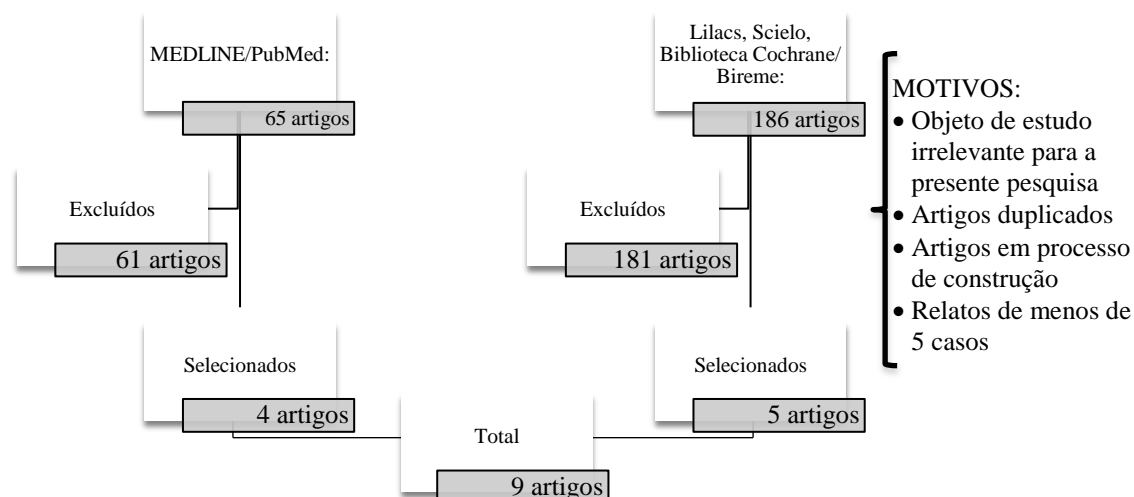
Após a leitura dos 9 artigos selecionados, referências secundárias citadas nos artigos obtidos foram buscadas, porém as com relevância para este trabalho já haviam sido selecionadas através das buscas nas bases de dados. Portanto, este método de busca mostrou-se irrelevante para a presente pesquisa.

Com exceção de um dos artigos [34] que se tratava de um relato de cinco casos, os outros oito artigos que se tratavam de estudos observacionais foram analisados de modo independente pelas duas pesquisadoras e classificados como trabalhos de qualidade satisfatória de acordo com os subsídios para avaliação STROBE [33], ou seja, satisfaziam mais de 66% dos itens sugeridos na iniciativa como essenciais para um estudo observacional.

O **Anexo 1** apresenta as referências dispostas em ordem alfabética de todos os artigos que foram excluídos desta revisão após leitura de título e/ou resumo.

O **Fluxograma 1** apresenta o processo de seleção de artigos.

Todos os estudos estavam disponíveis para *download* na rede da Universidade Federal da Bahia. As características gerais dos artigos incluídos na revisão sistemática podem ser visualizados no **Quadro 2** por ordem cronológica de publicação.

Fluxograma 1. Processo de seleção de artigos para a revisão sistemática

VI.2. Dados bibliométricos

Dos nove artigos selecionados, três deles foram conduzidos no Canadá, dois deles foram conduzidos nos EUA, dois foram conduzidos na Alemanha, um foi conduzido em Taiwan e um foi conduzido na Suécia. Apesar desta revisão não ter restringido a inclusão de artigos quanto ao ano de publicação, todos foram escritos nos últimos cinco anos, evidenciando o caráter atual da investigação. Dos nove artigos, oito foram estudos *coortes* retrospectivos e um foi um relato de 5 casos. O total de pacientes com doenças reumáticas juvenis que evoluíram ou não com doenças neoplásicas foi de 27.800 crianças e adolescentes. Embora a busca tenha abrangido doenças reumáticas de uma maneira geral, os resultados obtidos envolviam apenas estudos que tratavam de doenças reumáticas autoimunes.

Simard et al. [18] conduziram um estudo do tipo retrospectivo que avaliou uma *coorte* com pacientes diagnosticados com AIJ antes da sua primeira utilização de agentes biológicos, montada a partir de registros nacionais suecos como o *Swedish Population Register*, o *Swedish Patient Register*, o *Swedish Prescribed Drug Register*, o *Swedish Biologics Register ARTIS (Anti-Rheumatic Therapy in Sweden)* e o *Swedish Cancer Register*. Os autores identificaram 9.020 crianças com AIJ. O período de acompanhamento (expresso em unidades de pessoas-ano) foi o tempo acumulado até um dos desfechos pré-estabelecidos (emigração, morte, câncer, final do seguimento – 31 de Dezembro de 2007). No total, no grupo de crianças com AIJ, houve 131.144 pessoas-ano de acompanhamento. A maioria dos casos foi combinada com sucesso com

Quadro 2. Características gerais dos artigos incluídos na revisão sistemática

Autoria / Ano	Título	Origem	Revista (impacto)	Desenho do estudo	N do estudo	Objetivo	Doença(s)	Faixa etária	Agentes biológicos	Rate ratio (CI = 95%)	Tipo de câncer	Conclusões
Simard et al./ 2010	Juvenile idiopathic arthritis and risk of cancer	Estocolmo/ Suécia	Arthritis & Rheumatism (7,871)	Estudo observacional analítico <i>coorte</i> retrospectivo	9.027	Determinar o risco de câncer em pacientes com AIJ, em comparação com a população em geral.	AIJ	Até 16 anos de idade	-	RR câncer em todo o n: 1,1 (CI 0,9-1,5); RR câncer linfoproliferativo em AIJ identificada após 1987: 4,2 (CI 1,7-10,7); RR câncer geral em AIJ identificada após 1987: 2,3 (CI 1,2-4,4).	Câncer em geral, doença maligna linfoproliferativa	Observado risco elevado de câncer em pacientes com AIJ identificada há menos de 20 anos; pode estar relacionado com as terapias mais recentes.
Horneff/ 2010	[Maligno- und tumor- nekrose- faktor- inhibito- ren bei der juveni- len idiopa- thischen arthritis]	Sankt Augustin/ Alemanha [artigo em alemão]	Zeitschrift für Rheumatologie (0,456)	Relato de cinco casos	5	Relato de 5 casos documentados no registro alemão de câncer em pacientes com AIJ tratados com agentes inibidores do <i>TNF-α</i> .	AIJ	Até 16 anos de idade	MTX; Agentes inibidores do <i>TNF-α</i> (etanercepte; adalimumabe; infliximabe)	-	LNH; LH; câncer de tireoide; câncer de saco vitelino; displasia cervical	Considerar riscos e benefícios do tratamento com imunobiológicos; pais e/ou doentes devem ser informados; pacientes devem ser observados a longo prazo.

[CONTINUA]

Quadro 2. [continuação].

Bernatsky et al./ 2011	Malignancies in juvenile idiopathic arthritis: a preliminary report	Montreal, Quebec/ Canadá	The Journal of Rheumatology (3,69)	Estudo observacional analítico <i>coorte</i> retrospectivo	1.834	Apresentar os dados preliminares sobre a incidência de malignidade na AIJ, em comparação com as taxas da população em geral.	AIJ	Média de 8,6 anos de idade (desvio padrão de 5,1)	-	<i>SIR</i> para câncer em geral: 0,12 (<i>CI</i> 0,0-0,70); <i>SIR</i> para câncer hematológico: 0,76 (<i>CI</i> 0,02-4,21)	LH	Nos primeiros anos após o diagnóstico de AIJ, o risco global de câncer não é maior. Os resultados não descartam a possibilidade do aumento do risco de neoplasias hematológicas.
Horneff et al./2011	Report on malignancies in the German juvenile idiopathic arthritis registry	Sankt Augustin/ Alemanha	Rheumatology (Oxford) (4,435)	Estudo observacional analítico <i>coorte</i> retrospectivo	1.260	Revisar registros alemães de neoplasias em crianças expostas a agentes inibidores do <i>TNF-α</i> e analisar se há um aumento do risco, especialmente para o linfoma.	AIJ	Até 16 anos de idade	MTX; Agentes inibidores do <i>TNF-α</i> (etanercepte; adalimumabe; infliximabe)	-	LNH; LH; carcinoma da glândula tireoide; carcinoma de saco vitelino; displasia cervical	Pacientes com AIJ, expostos a agentes biológicos ou drogas citotóxicas devem ser seguidos com atenção e a observação a longo prazo deve ser continuada na idade adulta.

[CONTINUA]

Quadro 2. [continuação].

Nordstrom et al./ 2012	Risk of malignancy in children with juvenile idiopathic arthritis not treated with biologic agents	Lexington, Massachusetts/ EUA	Arthritis Care & Research (4,039)	Estudo observacional analítico <i>coorte</i> retrospectivo	3.605	Estimar o risco relativo do diagnóstico de câncer incidente entre os pacientes com AIJ, em comparação com os pacientes sem AIJ.	AIJ	Média de 11 anos de idade	-	<i>HR</i> : 2,8 (<i>CI</i> 0,9-8,3); <i>SIR</i> da <i>coorte</i> AIJ: 4,0 (<i>CI</i> 2,6-6,0); <i>SIR</i> da <i>coorte</i> não-AIJ: 1,4 (<i>CI</i> 0,6-2,6)	Linfoma; câncer de tecidos moles	Encontrou-se um risco de câncer significativo (quase 3 vezes maior) em pacientes com AIJ não tratadas com agentes biológicos.
Beukelman et al./ 2012	Rates of malignancy associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment	Alabama/ EUA	Arthritis & Rheumatism (7,871)	Estudo observacional analítico <i>coorte</i> retrospectivo	7.812	Determinar a taxa de incidência de malignidade relacionada ao tratamento de crianças com AIJ, em comparação com as crianças sem AIJ.	AIJ	Até 16 anos de idade	MTX; Agentes inibidores do <i>TNF-α</i>	<i>SIR</i> câncer em geral: 4,4 (<i>CI</i> 1,8-9,0); crianças sem uso de imunobiológicos: 6,9 (<i>CI</i> 2,3-16); crianças em uso de MTX apenas: 3,9 (<i>CI</i> 0,4-14); crianças em uso de agentes inibidores do <i>TNF-α</i> apenas: 0,0 (<i>CI</i> 0-9,7)	Câncer cerebral; leucemia; câncer em tecidos moles; câncer no trato gastrointestinal	A incidência de câncer parece ser maior em crianças com AIJ. O tratamento, incluindo agentes inibidores do <i>TNF-α</i> , parece não estar associado com o desenvolvimento de câncer.

[CONTINUA]

Quadro 2. [continuação].

Bernatsky et al./ 2013	Cancer risk in childhood-onset systemic lupus	Montreal, Quebec/ Canadá	Arthritis Research & Therapy (4,12)	Estudo observacional analítico <i>coorte</i> retrospectivo	1.020	Avaliar a incidência de câncer em LESJ.	LESJ	Até 18 anos de idade; média de 12,6 anos de idade (desvio padrão de 3,6)	-	<i>SIR</i> para câncer invasivo: 4,7 (IC 2,6-7,8); <i>SIR</i> para câncer hematológico: 5,2 (IC 1,1-15,2)	LNH/ Leucemia	Há um aumento do risco de câncer no LESJ comparado à população em geral. O risco pode ser maior somente após os pacientes com doença de início na infância/ adolescência atingirem a fase adulta.
Hasija et al./ 2014	A170: neoplasms in pediatric patients with rheumatic diseases exposed to biologics – a quaternary centre’s experience	Toronto/ Canadá	Arthritis & Rheumatism (7,871)	Estudo observacional analítico <i>coorte</i> retrospectivo	357	Determinar a taxa, bem como fatores de risco, para o desenvolvimento de neoplasias em pacientes com AIJ tratados com agentes biológicos.	AIJ/ uveíte idiopática/ PAN	Início da doença reumática: 1,7-7,3; diagnóstico da neoplasia: 15,3-17,9 anos	MTX; infliximabe; etanercepte	-	Carcinoma nasofaríngeo e renal; doença linfoproliferativa; pilomatricoma; sarcoma	Pacientes com doença refratária, que requerem terapia medicamentosa, devem ter uma vigilância com relação ao surgimento de neoplasia incluída no atendimento clínico de rotina.

[CONTINUA]

Quadro 2. [continuação].

Kok et al./ 2014	Popula- tion-ba- sed co- hort stu- dy on the risk of ma- lignancy in East Asian children with Ju- venile idiopa- thic ar- thritis	Linkou/ Taiwan	BioMed Central Cancer (3,32)	Estudo observa- cional analí- tico <i>coorte</i> retrospec- tivo	2.892	Investigar a magnitu- de do ris- co associ- ado a AIJ e seu tra- tamento para o de- senvolvi- mento de câncer em crianças de Tai- wan.	AIJ	Até 16 anos de idade	MTX; Agentes inibidores do <i>TNF-α</i>	<i>RR</i> : 2,75 (<i>CI</i> 1,75-4,32); <i>IRR</i> : 3,21 (<i>CI</i> 2,01-5,05) pa- ra os grupos expostos e não expostos a agentes bio- lógicos; <i>IRR</i> : leucemia 7,38, linfoma 8,30, sarcoma de tecidos moles 11,07, outros 2,08. <i>HR</i> : risco de câncer de 3,14 (<i>CI</i> 1,98- 4,98)	Leuce- mia; linfo- ma; sarco- ma de tecidos moles; outros	Crianças com AIJ têm um risco 3 vezes maior de adquirir malignidade na Ásia Oriental. Aparente- mente, nem MTX, nem os agentes biológicos inibidores de <i>TNF-α</i> aumentam esse risco.
------------------	--	-------------------	---------------------------------------	---	-------	---	-----	-------------------------------	--	---	---	--

cinco comparadores da população geral de mesma idade, sexo e características geográficas, através do *Swedish Population Register* (um total de 44.858 crianças e 661.758 pessoas-ano). Essa *coorte* foi estratificada em dois subgrupos: o subgrupo dos pacientes diagnosticados com AIJ no período compreendido entre 1969 e 1986 (3.724 pacientes); e o subgrupo dos pacientes diagnosticados com AIJ no período compreendido entre 1987 e 2007 (5.296 pacientes). A exposição a agentes biológicos na *coorte* sem AIJ foi estimada em 9% (segundo o *Swedish Biologics Register ARTIS*). Na *coorte* de AIJ foi observada uma taxa de incidência de câncer de 0,46 por 1.000 pessoas-ano. Na população em geral foi identificada uma taxa de incidência de câncer de 0,40 por 1.000 pessoas-ano correspondendo a um excesso de risco absoluto na *coorte* AIJ de 0,1 cânceres por 1.000 pessoas-ano. O *RR* para todas as doenças malignas em todas as idades dos pacientes e em todos os anos não foi aumentado para a *coorte* de AIJ em comparação com as crianças sem AIJ (*RR* de 1,1, com *CI* 95% de 0,9-1,5), mas sem um risco aumentado de doenças malignas linfoproliferativas. Quando as análises foram estratificadas por período da identificação da AIJ, os pacientes diagnosticados antes de 1987 não parecem apresentar aumento do risco em comparação com o grupo controle (*RR* de 1,0, com *CI* 95% de 0,7-1,4). Em contraste, houve evidência de aumento no *RR* de câncer em geral em pacientes com AIJ identificada após 1987 (*RR* de 2,3 com *CI* 95% de 1,2-4,4). As estimativas de risco foram significativamente diferentes também com relação especificamente a doenças malignas linfoproliferativas, onde o risco era ainda maior no grupo da era moderna de tratamento (*RR* de 0,3 naqueles com AIJ identificada antes de 1987 e de 4,2 naqueles com AIJ identificada após 1987). Das 60 neoplasias incidentes na *coorte* de AIJ, ocorreram oito casos de malignidade linfoproliferativa (4 linfoma de Hodgkin - LH, 3 LNH e 1 leucemia linfocítica aguda - LLA).

Horneff [34] documentou uma série de cinco casos de pacientes do registro alemão que fizeram uso do agente biológico etanercepte, nos quais foram observados diferentes tipos de doenças malignas. Esses pacientes faziam uso também de MTX e, das cinco malignidades, duas eram de origem linfoproliferativa. Posteriormente, o mesmo autor e colegas conduziram um estudo de *coorte* retrospectivo [35] usando o mesmo registro alemão (*German JIA Biologics Registry*) para documentar maiores informações sobre o pré-tratamento e a evolução destes pacientes. O registro continha dados sobre 1.260 pacientes com AIJ, porém a relação causal com a terapia permaneceu duvidosa, pois dos cinco pacientes que evoluíram para o desfecho câncer durante o

tempo de seguimento de oito anos, o tempo de exposição ao medicamento variou de alguns meses a apenas três semanas, tempo considerado insuficiente para a oncogênese.

Bernatsky et al. [36] estudaram uma amostra composta por pacientes com AIJ registrados em três centros de reumatologia pediátrica canadenses: 369 pacientes do *Royal University Hospital*, em Saskatoon, Saskatchewan; 799 pacientes do *Health Sciences Centre*, em Winnipeg, Manitoba; e 699 pacientes do *Montreal Children's Hospital*, em Montreal, Quebec foram selecionados, resultando em uma amostra de 1.834 pacientes (e um total de 22.341 pessoas-ano de acompanhamento). A data da primeira consulta foi considerada a data de entrada no estudo apenas dos pacientes com diagnóstico confirmado de AIJ. O período de observação compreendeu os anos entre 1974 e 2006 e também foi expresso em unidades de pessoas-ano, acumulado até um dos desfechos pré-estabelecidos (morte, câncer, final do seguimento). O número total de cânceres na *coorte* foi comparado ao número que se espera na população geral através de comparadores de mesma idade, sexo e características geográficas. Foram observados um total de 22.341 pacientes-ano, com um seguimento médio de 12,2 anos (DP de 7,8). Durante esse período, um câncer ocorreu na amostra, em comparação com 7,9 incidências de câncer em geral esperadas. Se tratava de uma malignidade hematológica (LH) em um caso de 2,4 anos de duração da AIJ, onde o indivíduo não havia sido exposto a agentes modificadores da doença (MTX ou agentes inibidores do *TNF- α*). O número esperado de neoplasias hematológicas era de 1,3. O uso de medicação por cada indivíduo da amostra não foi descrito, mas os autores relataram que menos de 2% dos pacientes com AIJ tinham sido tratados com agentes inibidores de *TNF- α* . Estes dados preliminares sugerem que, pelo menos nos primeiros anos após o diagnóstico de AIJ, o risco global de câncer invasivo parece não estar aumentado em comparação com o risco da população em geral. O mesmo autor et al. [37] publicaram recentemente um estudo de *coorte* retrospectivo através de registros de LESJ em 10 centros pediátricos, localizados em: Birmingham, AL, EUA; Cincinnati, OH, EUA; Durham, NC, EUA; Hackensack, NJ, EUA; Oklahoma, OK, EUA; San Francisco, CA, EUA; Montreal, QC, Canadá; Toronto, ON, Canadá; Saskatoon, SK, Canadá; and Winnipeg, MB, Canadá; resultando em uma amostra de 1.020 pacientes com LESJ de idade inferior a 18 anos no momento em que entraram no estudo. A data da primeira consulta foi considerada a data de entrada no estudo apenas dos pacientes com diagnóstico confirmado de LESJ. O período de observação compreendeu os anos entre 1974 e 2009 e também foi expresso em unidades de pessoas-ano, acumulado até um dos desfechos pré-estabelecidos (morte,

câncer, final do seguimento – Dezembro de 2009). O número total de cânceres na *coorte* foi comparado ao número que se espera na população através de comparadores de mesma idade, sexo e características geográficas. Foram observados um total de 7.986 pacientes-ano. Dentro do intervalo de observação, esperava-se apenas três cânceres invasivos, no entanto 14 casos foram registrados. As neoplasias malignas foram identificadas através de registros oncológicos regionais. Três cânceres hematológicos foram encontrados (dois LNH e uma leucemia). Os cânceres não hematológicos observados incluíam câncer de bexiga, de cérebro, de mama, de tireoide, de cabeça e pescoço e quatro não foram especificados. A *SIR* de todas as malignidades foi de 3,0 (com *CI* 95% de 2,3-7,8) e de malignidades hematológicas foi de 5,2 (com *CI* 95% de 1,1-15,2).

Outro estudo que objetivou avaliar o risco de desenvolvimento de doenças neoplásicas em uma população com AIJ, desta vez não exposta a tratamento com agentes biológicos foi proposto por Nordstron et al. [38]. Os autores utilizaram um banco de dados nacional dos Estados Unidos, o *PharMetrics Patient-Centric Database*, para identificar um grupo de crianças com AIJ e conduziram um estudo *coorte* retrospectivo. Duas *coortes* foram montadas: uma com 3.605 pacientes (5.974 pessoas-ano de acompanhamento) com diagnóstico confirmado de AIJ até os 16 anos de idade que não haviam sido tratados com agentes biológicos (inibidores de *TNF- α* ou qualquer outro); e outra com até 20 crianças sem AIJ pareadas com cada paciente com AIJ, de mesma idade, sexo e características geográficas, o que deu um total de 37.689 pacientes (73.395 pessoas-ano de acompanhamento), uma média de aproximadamente 10,5 comparadores por paciente com AIJ. O período de acompanhamento se estendeu de 91 dias após a entrada no *coorte* até um dos desfechos pré-estabelecidos (início do tratamento com um agente biológico, desligamento do plano de saúde - e, portanto, da database, ou o final do seguimento do estudo - 31 de Janeiro de 2008). A morte não pôde ser identificada de forma confiável neste banco de dados, mas os pacientes que morreram foram desligados de seu plano de saúde logo em seguida, e, portanto, tiveram seu acompanhamento finalizado de forma adequada por este critério. Este estudo especificou os critérios metodológicos empregados de forma rígida para garantir a validação dos seus resultados que incluíam: cegar a alocação do *coorte*; remover de cada perfil o diagnóstico e o registro de uso de medicamentos, claramente ligados ao diagnóstico AIJ; cegar os oncologistas pediátricos investigadores e revisores; comparar os grupos usando o modelo de risco proporcional de Cox; ajustar o modelo final para

qualquer co-variável que modificasse o *hazard ratio* (*HR*) para AIJ em pelo menos 10%. Um total de 21 pacientes atingiram o principal desfecho (câncer), sendo 4 (0,1%) na *coorte* de AIJ (66,95/100.000 pessoas-ano, com *CI* 95% de 1,34-132,57) e 17 (0,05%) na *coorte* não AIJ de comparação (23,16/100.000 pessoas-ano). A taxa de incidência padronizada por idade para qualquer tipo de câncer não foi significativamente diferente da observada por estimativa do *SEER* (*Surveillance, Epidemiology, and End Results online database*, EUA) no grupo não AIJ (*SIR* de 1,39, com *CI* 95% de 0,61-2,57), em contraste com a observada nos pacientes com AIJ, que mostraram uma elevação estatisticamente significativa (*SIR* de 4,03, com *CI* 95% de 2,56-5,99). Em geral, houve poucos casos de qualquer tipo específico de câncer que permitissem análises separadas. O *standardized incidence ratio* (*SIR*) para o grupo AIJ foi significativamente elevado para o linfoma (14,81, com *CI* 95% de 7,62-25,67). Nos modelos primários de Cox de análise univariada, AIJ foi associada com um risco quase 3 vezes maior de câncer (*HR* de 2,81, com *CI* 95% de 0,94-8,34). Nenhuma das co-variáveis testadas mudou o *HR* para AIJ por, pelo menos, 10%, de modo que o resultado do modelo multivariado foi o mesmo que o modelo univariado. O uso de MTX ocorreu quase que exclusivamente na *coorte* de AIJ. O *HR* para pacientes com AIJ que haviam feito uso de MTX, em comparação com pacientes sem AIJ, foi consideravelmente maior do que o *HR* de todos os pacientes com AIJ (*HR* de 5,47, com *CI* 95% de 1,26-23,70), resultado estatisticamente significativo.

Beukelman et al. [39] analisaram os arquivos MAX contendo registros médicos e processos administrativos de farmácia para crianças de baixa renda inscritos no programa *Medicaid* (assistência médica do governo) de todos os 50 estados dos EUA e no Distrito de Columbia para identificar uma *coorte* de crianças com diagnóstico confirmado de AIJ e duas *coortes* de comparação, uma formada por crianças com diagnóstico de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), uma formada por crianças com diagnóstico de asma, ambos os grupos de crianças sem AIJ. Os pesquisadores escolheram *coortes* de comparação de crianças com diagnóstico de doenças crônicas com taxas de malignidade semelhantes às da população geral a fim de aumentar a proporção de crianças que permaneceu observável na database durante o acompanhamento. A *coorte* global AIJ consistiu de 7.812 indivíduos (12.614 pessoas-ano de acompanhamento), a *coorte* TDAH comparativa consistiu de 321.821 pacientes (391.984 pessoas-ano de acompanhamento) e a *coorte* asma comparativa consistiu de . Foram utilizados dados dos anos compreendidos entre 2000 e 2005 para a *coorte* de AIJ

e entre os anos de 1999 e 2002 para os grupos de comparação (dados mais recentes disponíveis no momento do estudo). Para a comparação, estimativas populacionais das taxas de incidência de malignidade nos EUA foram buscadas a partir do banco de dados online do *SEER* (<http://seer.cancer.gov/canques/incidence.html>) para validação externa da definição de malignidade baseada em declarações. Exposições ao MTX ou a agentes inibidores do *TNF- α* foram expressamente analisados. A *coorte* de AIJ foi classificada nos grupos: grupo de "todas as crianças com AIJ", grupo "não exposto" a MTX ou a qualquer agente inibidor do *TNF- α* , grupo "exposto a MTX sem exposição a agentes inibidores do *TNF- α* ", grupo "exposto a qualquer agente inibidor do *TNF- α* ". Casos de malignidade foram identificados e cada caso foi submetido a revisão detalhada. Todos os casos identificados de malignidade foram revistos de forma cega por um reumatologista e por um hematologista-oncologista pediátricos. Informações de cada paciente relacionadas com artrite, asma ou TDAH foram redigidas com o fim de impossibilitar a identificação do grupo que o mesmo estava alocado. As taxas de malignidade foram padronizadas para cada grupo. *SIRs* e *CI*s 95% foram gerados. Aproximadamente metade da *coorte* AIJ foi exposta ao MTX e quase um quinto foi exposta a agentes inibidores do *TNF- α* durante o período do estudo. O grupo "AIJ não exposto" foi composto por 4.617 indivíduos, o grupo "exposto a MTX sem exposição a agentes inibidores do *TNF- α* " era composto por 2.750 indivíduos e o grupo "exposto a qualquer agente inibidor do *TNF- α* " (aproximadamente 90% ao etanercepte) era composto por 1.484 indivíduos. Um total de 265 malignidades foi identificado: 10 na *coorte* de AIJ, 68 na *coorte* de TDAH, e 193 no grupo de asma. Entre as crianças com AIJ, 6 malignidades (sendo 1 leucemia) foram identificadas no grupo "não exposto", 3 (2 leucemias) foram identificadas no grupo "exposto a MTX sem exposição a agentes inibidores do *TNF- α* " e uma malignidade foi identificada no grupo "exposto a qualquer agente inibidor do *TNF- α* ". Quando comparado com o *SIR* de malignidade no grupo TDAH, o *SIR* para todas as neoplasias malignas dentro da *coorte* AIJ foi de 4,4 (com *CI* 95% de 1,8-9,0). O *SIR* para crianças com AIJ pertencentes ao grupo "não exposto" foi de 6,9 (com *CI* 95% de 2,3-16). O *SIR* para crianças com AIJ pertencentes ao grupo "exposto a MTX sem exposição a agentes inibidores do *TNF- α* " foi de 3,9 (com *CI* 95% de 0,4-14). O *SIR* para crianças com AIJ pertencentes ao grupo "exposto a qualquer agente inibidor do *TNF- α* " foi de 0,0 (com *CI* 95% de 0-9,7). Taxas relativas idênticas foram vistas especificando a neoplasia hematológica. Havia numericamente menos

malignidade no grupo exposto a MTX e nos grupos expostos a agentes inibidores do *TNF- α* em comparação com as crianças não expostas com AIJ.

Hasija et al. [26] analisaram o *Rheumatology Biologic Registry* (RBR) no *Hospital for Sick Children (SickKids)* em Toronto, Canadá, um dos maiores centros de referência pediátrica quaternário na América do Norte. A amostra consistiu de 357 pacientes com doenças reumáticas juvenis que estavam em tratamento com um ou mais produtos biológicos entre Janeiro de 1997 e Agosto de 2013. AIJ foi o diagnóstico mais comum (84.5% dos casos). Um total de 6 pacientes (4 com AIJ, um com uveíte idiopática e um com PAN, 1,68% da amostra) desenvolveram neoplasia. Desses 6 pacientes, 2 faziam uso de etanercepte, 2 de infliximabe e outros dois, da terapia combinada de etanercepte + infliximabe.

Por fim, Kok et al. [40] delinearam um estudo *coorte* retrospectivo de base populacional utilizando um banco de dados administrativo nacional, o *Taiwan National Health Insurance Research Database* (NHIRD), pareando cada paciente diagnosticado com AIJ com outros 4 de mesma idade e gênero. Esses pacientes foram seguidos por até 8 anos (de 2002 a 2010) ou até que o diagnóstico de malignidade (principal desfecho estudado) fosse dado. O número total de crianças com menos de 16 anos de idade e diagnosticadas com AIJ sem evidência de malignidade, aceitas no estudo, foi de 2.892. O grupo controle consistiu de 11.568 crianças. Na *coorte* de AIJ, quatro grupos distintos foram separados por tratamento recebido: um grupo não exposto a agentes biológicos, um grupo exposto a MTX (12% do n AIJ), um grupo exposto a agentes inibidores do *TNF- α* (3,9% do n AIJ) e um grupo exposto a MTX e a agentes inibidores do *TNF- α* . Em números absolutos, houve 50 casos de neoplasia no grupo controle, 3 casos no grupo AIJ exposto a MTX (sendo 2 desses casos de leucemia), 1 caso de câncer no grupo AIJ exposto a agentes inibidores do *TNF- α* e 29 casos de neoplasias no grupo não exposto a MTX ou a agentes biológicos (sendo 8 leucemias e 3 linfomas). Crianças com AIJ não expostas a MTX ou a agentes inibidores do *TNF- α* apresentaram *RR* significativamente elevado para incidência de malignidade em comparação com o grupo controle (*IRR* de 3,21 - *CI* 95% de 2,01-5,05, e 2,75 - *CI* 95% 1,75-4,32, respectivamente). Neste grupo de crianças com AIJ não expostas a MTX ou a agentes inibidores do *TNF- α* também houve aumento da *SIR* para leucemia (7,38, com *CI* 95% de 2,50-22,75), linfoma (8,30, com *CI* 95% de 1,23-69,79) e tumores sólidos (2,08, com *CI* 95% de 1,11-3,71). Após o ajuste para idade e sexo, a *HR* para o desenvolvimento de malignidade também foi 3,14 vezes maior (*CI* 95% de 1,98-4,98, *P* <0,0001). Não

observou-se aumento estatisticamente significativo para a incidência de câncer nos subgrupos AIJ expostos a MTX (*RR* de 2,02, com *CI* 95% de 0,67-6,04) ou a agentes inibidores do *TNF- α* (*RR* de 2,07, com *CI* 95% de 0,36-11,49). Não houve aumento estatisticamente significativo do risco em termos de *HR* em crianças com AIJ expostas a MTX (2,72, com *CI* 95% de 0,85-8,73, $P=0,0932$) ou a agentes inibidores do *TNF- α* (6,05, com *CI* 95% de 0,82-44,61, $P=0,0772$). O grupo na *coorte* de AIJ exposto a agentes inibidores do *TNF- α* continha apenas 112 crianças.

VI.3. Risco de câncer em pacientes com doenças reumáticas juvenis

De todas as crianças e adolescentes com doenças reumáticas avaliados nos estudos (n total = 27.800), aproximadamente 0,5% apresentou doença neoplásica (em números absolutos houve uma incidência de 133 casos), o que foi considerado como aumento estatisticamente significativo do risco para os pacientes nesta condição (comparando com a população sem AIJ referida nos estudos, $n=1.023.312$, onde a incidência de malignidade foi de aproximadamente 0,03%).

VI.4. Doenças reumáticas estudadas

A maioria dos trabalhos estudou populações com AIJ (7 dos 9 artigos [18,34,35,36,38,39,40], cujos indivíduos participantes compreenderam aproximadamente 95% do n total de crianças e adolescentes com doenças reumáticas). Um trabalho [37] abordou uma população com LESJ (cujos indivíduos participantes compreenderam quase 3,7% do n total de crianças e adolescentes com doenças reumáticas). E um trabalho [26] abordou doenças reumáticas de uma maneira geral (cujos indivíduos participantes compreenderam cerca de 1,3% do n total de crianças e adolescentes com doenças reumáticas). Este último estudo especificou que a AIJ era o diagnóstico mais comum.

VI.5. Tipo de câncer associado

Aproximadamente 22% dos cânceres foram especificados como sendo de natureza hematológica e linfoproliferativa. A maioria dos estudos não especificou a natureza de todas as neoplasias encontradas e diversos tumores sólidos foram citados

(carcinoma da glândula tireoide, carcinoma de saco vitelino, displasia cervical, carcinoma de tecidos moles, tumor cerebral, tumor no trato gastrointestinal, carcinoma nasofaríngeo, carcinoma renal, pilomatrixoma, entre outros).

VI.6. Agentes biológicos e câncer

Dois dos nove artigos analisados [36,37] não especificaram a terapêutica utilizada pelos participantes. Um estudo [18] observou maior risco de desenvolvimento de neoplasias em pacientes com doença reumática juvenil diagnosticada nos últimos 20 anos, sugerindo que as novas terapias adotadas a partir de 1999 envolvendo agentes biológicos estariam relacionadas. Três artigos [26,34,35], apesar de não conseguirem definir uma associação entre o tratamento da doença reumática juvenil e o risco de câncer, recomendam que a indicação da terapêutica com agentes biológicos seja feita com cuidado, informando pais e/ou pacientes sobre riscos e que deve ser seguida de um registro e adequada monitorização. Dois estudos [39,40] não encontraram aumento estatisticamente significativo no risco de desenvolvimento de neoplasia nos subgrupos tratados com MTX ou com agentes inibidores do *TNF- α* quando comparados ao subgrupo sem exposição a estes medicamentos. Por fim, foi constatado aumento estatisticamente significativo do risco de desenvolvimento de doenças neoplásicas em um estudo [38] que se propunha a avaliar essa problemática em uma população que não havia recebido tratamento com agentes biológicos, sugerindo que a incidência do câncer faria parte da história natural da doença e não seria um potencial efeito adverso dessa terapêutica.

VII. DISCUSSÃO

A preocupação com o possível aumento no risco de incidência de malignidade em crianças com AIJ foi inicialmente fundamentada no aumento do risco observado em adultos com AR. Esta preocupação foi intensificada significativamente quando relatórios voluntários de malignidade entre as crianças que recebiam tratamento com agentes inibidores do *TNF- α* revelaram um aumento dessa incidência em comparação com a população em geral.

Existem preocupações sobre o aumento do risco de incidência de malignidade associado ao uso de agentes biológicos por pacientes adultos com AR. Devido à maior prevalência da AR em comparação com a AIJ e à maior incidência de doenças neoplásicas malignas em adultos, os dados sobre os possíveis riscos nessa população estão mais consolidados. Em uma revisão sistemática publicada [41] realizada com ensaios clínicos randomizados e controlados para avaliar o uso de agentes biológicos em pacientes adultos com AR, não houve associação estatisticamente significativa entre o uso dos agentes biológicos e a incidência de tumores malignos, quando comparado ao uso de drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARDs, sigla padronizada em inglês para *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*) ou ao uso de placebo. Os dados individuais dos pacientes foram coletados a partir de ensaios clínicos randomizados de adalimumabe, etanercepte, infliximabe e foram analisados com técnicas meta-analíticas para avaliar o risco a curto prazo de incidência de malignidade. Para todos os três agentes inibidores do *TNF- α* , o *RR* de incidência de malignidade (excluindo o câncer de pele não melanoma) foi de 0,99 (com *CI* 95% de 0,61-1,68). O *RR* para incidência de câncer de pele não melanoma foi de 2,02 (com *CI* 95% de 1,11-3,95). A avaliação dos riscos específicos de cada droga, no entanto, foi limitada pelo pequeno número de eventos e por diferenças nos projetos experimentais. Riscos a longo prazo não puderam ser avaliados, pois o tempo de seguimento dos ensaios era curto. Uma revisão sistemática da literatura [42] avaliou a segurança de agentes biológicos e não biológicos (DMARDs) relatados em estudos observacionais e registros, a fim de atualizar as recomendações de tratamento para a AR da *European League Against Rheumatism*. Esta avaliação concluiu que os pacientes que fizeram uso de agentes inibidores do *TNF- α* não têm um aumento no risco de incidência de câncer em geral em comparação com aqueles que fizeram uso de DMARDs ou em comparação com a

população em geral. No entanto, quando foram analisados cânceres específicos, os pacientes que fizeram uso de agentes inibidores do *TNF- α* parecem ter um risco aumentado de incidência de melanoma em comparação com aqueles que fizeram uso de DMARDs. Os pacientes que fizeram uso de agentes inibidores do *TNF- α* tiveram um risco aumentado de incidência de linfoma em comparação com a população em geral, mas não em comparação com aqueles que fizeram uso de DMARDs. Os agentes biológicos com diferentes mecanismos de ação têm menos estudos a longo prazo relatando os riscos de incidência de malignidade na população adulta.

Antes do relatório do *FDA* exigindo a aplicação da “tarja preta” na caixa de todos os agentes inibidores do *TNF- α* havia apenas um único estudo [43] publicado investigando a associação entre a incidência de malignidade e AIJ. Embora o foco primário do estudo tenha sido pacientes adultos com AR e osteoartrite, usando registros de internação da Escócia e códigos de diagnóstico, os autores identificaram 896 pacientes com AIJ. Não houve aumento da taxa de incidência de malignidade em comparação com um registro nacional de câncer. Os pesquisadores observaram um total quatro tumores malignos, dois em pacientes do sexo masculino e dois em pacientes do sexo feminino (porém não foi especificado os tipos), com uma relação de *SIR* de 1,29 com *CI* 95% de 0,14-4,64 para o sexo masculino e 0,83 com *CI* 95% de 0,09-3,01 para o sexo feminino. Apesar das estimativas pontuais dos *SIRs* serem muito próximas da unidade (indicando que não houve aumento na incidência de malignidade), o tamanho limitado da amostra produziu *CI* 95% muito amplos, mostrando potencial aumento na incidência de malignidade até três vezes maior. O tratamento que cada paciente do estudo recebia também não foi descrito, mas o mesmo ocorreu em um período anterior à disponibilidade de agentes biológicos. A AIJ é a doença reumática juvenil mais prevalente e com maior indicação para tratamento com agentes inibidores do *TNF- α* dentre os 48 casos de incidência de malignidade relatados pelo *FDA*. O *FDA* não relatou a taxa de incidência de malignidade para cada doença específica; no entanto, ela relatou a taxa relacionada a cada droga e a AIJ foi a indicação para quase todo o uso pediátrico de um dos agentes biológicos, o etanercepte, associado a 15 casos de malignidade durante o período do estudo. O uso do etanercepte foi associado a uma taxa de incidência de linfoma cerca de cinco vezes maior do que as estimativas da população em geral, mas não houve aumento na taxa de incidência de malignidade em geral. O relatório do *FDA* apresentava muitas limitações importantes, dentre as mais significativas: o relato voluntário e espontâneo de eventos de malignidade; o uso de

estimativas dos fabricantes da exposição total a agentes inibidores do *TNF- α* ; e a comparação com as taxas de incidência de malignidade na população em geral, ao invés da utilização de crianças com doenças inflamatórias crônicas que não haviam recebido tratamento com agentes inibidores do *TNF- α* como comparadores [14]. O relatório do *FDA* estimulou várias iniciativas de investigações da possível relação entre o aumento do risco de incidência de malignidade e AIJ.

Na sequência do relatório do *FDA*, Simard et al. [18] foram os primeiros a publicar sobre a associação entre AIJ e incidência de malignidade. Embora os dados sobre o uso de medicação específica não estivessem disponíveis para a maior parte dos anos de estudo, os autores especulam que a diferença temporal observada no risco de malignidade poderia ser por causa do uso generalizado de MTX na *coorte* mais recente de pacientes. Uma série de casos [44] de pacientes com AIJ que foram tratados com MTX e que posteriormente desenvolveram linfomas dão algum apoio a esta possível explicação, mas este relatório inicial não foi seguido por um estudo controlado. O estudo de Nordstron et al. [38] obteve resultados surpreendentemente semelhantes ao estudo sueco. O estudo de Beukelman et al. [39] foi mais abrangente nesta associação entre malignidade e AIJ.

Nem todos os estudos recentes têm apoiado a ideia de um aumento do risco de incidência de malignidade associada à AIJ. O estudo de Bernatsky et al. [36] é um exemplo. As razões pelas quais este estudo produziu resultados diferentes dos outros estudos recentes não são claras.

De longe, os agentes biológicos mais frequentemente utilizados para o tratamento de AIJ são os agentes inibidores do *TNF- α* [45]. Taxas de incidência de malignidade associadas a agentes biológicos com mecanismos de ação que não sejam a inibição do *TNF- α* para pacientes pediátricos não foram publicadas, devido ao seu uso relativamente pouco frequente.

Em resumo, a maioria dos estudos epidemiológicos recentes, mas não todos, demonstram um aumento de duas a quatro vezes na taxa de incidência de malignidade associada à AIJ. Apenas um estudo [39] avaliou mais especificamente os efeitos do uso das medicações, porém sem fortes associações entre MTX ou agentes inibidores do *TNF- α* e incidência de malignidade. O tamanho da amostra e o tempo de seguimento foram insuficientes para quaisquer conclusões definitivas. Em estudos de adultos com AR, os agentes inibidores do *TNF- α* são associados com um aumento na incidência de câncer de pele não melanoma. Pode haver também associação com melanoma maligno e

linfoma, porém esta é menos clara. Os agentes biológicos com outros mecanismos de ação têm sido bem menos estudados com relação ao risco de incidência de malignidade, mas os estudos pioneiros parecem tranquilizadores. Se a própria atividade da doença, a inflamação crônica e alterações no sistema imunológico promoverem o desenvolvimento da malignidade, então talvez o melhor controle da doença por meio do tratamento com agentes biológicos pode, eventualmente, diminuir o risco geral de incidência de malignidade.

O LES tem sido associado com o aumento da incidência de tumores malignos em adultos quando comparados com indivíduos sem LES [2,21]. O risco global para todos os tipos de câncer é modesto, mas para o linfoma de Hodgkin especificamente a *SIR* é cerca de três vezes maior em comparação com a população em geral, e para o linfoma não-Hodgkin foi reportado um risco até sete vezes maior do que na população em geral [46,47].

Pouco se sabe sobre a incidência de malignidade em pacientes com LESJ. O relatório de Bernatsky et al. [37] foi a primeira publicação sobre a temática.

Embora o uso das medicações não tenha sido avaliada, estes dados sugerem que o risco de incidência de malignidade em pacientes com LESJ pode estar aumentado, de maneira semelhante como ocorre em pacientes adultos com LES. Este risco de incidência de malignidade deve ser avaliado com relação ao uso de medicamentos. Não existem estudos publicados sobre a associação de agentes biológicos e incidência de malignidade em crianças com LESJ.

Um estudo retrospectivo farmacoepidemiológico [48] realizado com adultos com diagnóstico de LES não encontrou forte associação entre o uso de MTX, azatioprina ou ciclofosfamida e um maior risco de incidência de malignidade global, mas foi encontrada uma associação entre maior incidência de malignidade e escores de danos da doença. Estes dados sugerem que os agentes imunossupressores podem contribuir para o maior risco de malignidade, mas a gravidade da doença também desempenha um papel significativo no desenvolvimento de câncer.

Os dados referentes ao risco de malignidade em pacientes adultos com LES tratados com agentes biológicos são limitadas. Em uma *coorte* prospectiva francesa [49], nos pacientes tratados com rituximabe para LES não foram notificadas neoplasias. Da mesma forma, não foram notificadas neoplasias em dois ensaios clínicos randomizados de rituximabe em pacientes com LES [50,51]. O inibidor de fator estimulante de linfócitos B belimumabe já foi bem estudado. Uma análise clínica [52]

conjunta de ensaios clínicos sugeriu que não houve diferença nas taxas de incidência de malignidade (excluindo câncer de pele não melanoma) entre os pacientes tratados com placebo mais terapia padrão (0,29 em 100 pessoas-ano) e os pacientes tratados com belimumabe em conjunto com a terapia padrão (0,20 em 100 pessoas-ano) durante o período de 52 semanas. Em um estudo [53] com duração de 7 anos que buscou analisar pacientes tratados com belimumabe, a taxa de malignidade (excluindo câncer de pele não melanoma) foi de 0,7 em 100 pessoas-ano, que é comparável à taxa de referência relatada em outro estudo [54] de 0,56 em 100 pessoas-ano.

Os dados publicados até o momento sugerem que o risco preciso de incidência de malignidade associado aos agentes biológicos utilizados no tratamento de doenças reumáticas juvenis é desconhecido, porém os relatórios até o momento são tranquilizadores. Se esse risco de fato existir, parece ser modesto ou baixo. Não está claro se o grau de atividade da doença reumática juvenil seria o fator determinante para o desenvolvimento de neoplasias, mas isso também seria consistente com estudos já realizados na população adulta e, neste caso, seria possível que os agentes biológicos pudessem, ao contrário, reduzir o risco da incidência de malignidade através do melhor controle da doença e do menor dano tecidual. Ainda há poucos estudos sobre o risco de desenvolvimento de doenças neoplásicas na população pediátrica com doença reumática juvenil e o número limitado de desfechos encontrados foi insuficiente para quaisquer conclusões definitivas. A realização de estudos com tempo de seguimento mais longo, incluindo número maior de pacientes, poderá responder mais consistentemente a questão proposta no presente estudo.

VIII. CONCLUSÕES

1. Estudos epidemiológicos retrospectivos recentes têm demonstrado um aumento no risco da incidência de malignidade associada a AIJ e uma associação semelhante parece provável com relação ao LESJ.
2. Os resultados observados na população juvenil são consistentes com estudos de doenças reumáticas em adultos. Pacientes com AIJ, a exemplo de pacientes com AR, parecem ter maior risco de desenvolver câncer (risco inerente à doença).
3. O risco da incidência de malignidade em crianças diagnosticadas com AIJ é duas a quatro vezes maior do que na população em geral.
4. O risco de incidência de malignidade em pacientes com LESJ é provavelmente maior do que o risco na população em geral.
5. A possível associação entre uso de inibidores de *TNF- α* e neoplasias sugerida pelo FDA em 2009 não foi confirmada por estudos mais recentes.
6. O maior risco de incidência de doença maligna associada com a AIJ não é exclusivamente atribuível ao tratamento com agentes biológicos.
7. O risco preciso de incidência de malignidade associado aos agentes biológicos utilizados no tratamento de doenças reumáticas juvenis é desconhecido, porém os relatórios até o momento são tranquilizadores.
8. Não está claro se o risco de incidência de malignidade depende do grau de atividade da doença reumática juvenil, mas isso também seria consistente com estudos na população adulta.
9. É possível que os agentes biológicos possam, de fato, reduzir o risco da incidência de malignidade através do melhor controle da doença.
10. A realização de estudos com tempo de seguimento mais longo, incluindo número maior de pacientes, poderá responder mais consistentemente a questão proposta no presente estudo.

IX. SUMMARY

THE USE OF IMMUNOBIOLOGICALS AND NEOPLASTIC DISEASE DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH JUVENILE RHEUMATIC DISEASES - SYSTEMATIC REVIEW. **Background:** Juvenile rheumatic diseases affect the musculoskeletal system starting before 16 years of age. They have different identifiable or unknown etiology, but the autoimmune inflammatory kind has been associated with increased risk of developing cancer, regardless of treatment. **Objective:** To assess the risk of cancer development in patients with juvenile rheumatic diseases and its association with immunobiologicals. **Methodology:** Through a systematic review of the available literature in the following databases: PubMed / MEDLINE, LILACS, Scielo and Cochrane Library / Bireme. **Results:** Nine publications were selected for review. There was an increase in cancer risk for the population with juvenile rheumatic disease compared to the general population. Most specified cancers were lymphoproliferative types. Seven studies did not specify the chosen treatment or any association between it and cancer risk. Only one study suggested this association in patients diagnosed in the last 20 years, a time of new therapies arrival. One study found higher risk in a population not treated with immunobiologicals, suggesting that this is the natural course of the disease and not the adverse effect of treatment. **Discussion:** The limited number of outcomes is not enough for a firm conclusion. Analyzing the selected articles, it can be said that the incidence of malignancies in this population doesn't seem to be associated with the use of immunobiologicals. **Conclusions:** Studies have shown a greater risk of malignancy associated with juvenile rheumatic disease. This may depend on the disease activity and is not attributable to treatment with immunobiologicals.

Key words: 1. Rheumatic diseases - child; 2. Biological factors; 3. Neoplasias.

X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mannion ML, Beukelman T. Risk of malignancy associated with biologic agents in pediatric rheumatic disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2014 Sep;26(5):538-42. doi: 10.1097/BOR.0000000000000090.
2. Franks AL, Slansky JE. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. *Anticancer Res* 2012; 32:1119 – 1136.
3. Onel KB, Onel K. Anti-tumor necrosis factor therapy and cancer risk in patients with autoimmune disorders. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62:1024 – 1028.
4. Cron RQ, Beukelman T. Guilt by association - what is the true risk of malignancy in children treated with etanercept for JIA? *Pediatr Rheumatol Online J* 2010; 8:23.
5. U.S. Food and Drug Administration (2009). FDA: Cancer Warnings Required for TNF Blockers. [ARCHIVED: Aug. 4th 2008]. Disponível em: < <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm175803.htm> > Acesso em: 5 de Abr 2014.
6. Lehman TJ. Should the Food and Drug Administration warning of malignancy in children receiving tumor necrosis factor alpha blockers change the way we treat children with juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheum* 2010; 62:2183– 2184.
7. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suiss S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2008, 10:R45.
8. Yun JK, Jee SS, Chan BC, Sang CB. Mortality and incidence of malignancy in korean patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2012; 39: 226-32.
9. Kaiser R. Incidence of lymphoma in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Comprehensive Review. Clin Lymphoma & Myeloma* 2008; 8 (2): 87-93.
10. Symmons DPM. Lymphoma and rheumatoid arthritis—again. *Rheumatology* 2007; 46: 1–2.
11. Paula JFFV, Skare TL. Prevalência de doenças neoplásicas em pacientes com artrite reumatoide. *Arq. Catarin. Med.* 2013 jan-mar; 42(1): 21-26.
12. Suehiro RM, Aikawa NE, Carvalho JF, Silva CAA. Terapia com agentes biológicos na criança e no adolescente. *Rev. paul. pediatri.* vol.28 no.2 São Paulo June 2010.

13. Singh BK, Antony PT, Verma SK, Basu D, Negi VS. Anaplastic large cell lymphoma in a patient with systemic onset juvenile arthritis: case report and review of literature. *Int J Rheum Dis.* 2014 Jun;17(5):573-7. doi: 10.1111/1756-185X.12361. Epub 2014 Apr 4.
14. Diak P, Siegel J, La Grenade L, Choi L, Lemery S, McMahon A. Tumor necrosis factor alpha blockers and malignancy in children: forty-eight cases reported to the food and drug administration. *Arthritis Rheum.* 2010;11:2517–2524. doi: 10.1002/art.27511.
15. U.S. Food and Drug Administration (2008). FDA: Early Communication About an Ongoing Safety Review of Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, and Cimzia). [ARCHIVED: Apr. 6th 2008]. Disponível em:
<www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm070725.htm>
Acesso em: 9 de Fev 2014.
16. Fernandes TAP, Corrente JE, Magalhães CS. Seguimento do estado de remissão de crianças com artrite idiopática juvenil. *J. Pediatr. (Rio J.)* vol.83 no.2 Porto Alegre Mar./Apr. 2007.
17. Sztajn bok FR, Serra CRB, Rodrigues MCF, Mendozas E. Doenças reumáticas na adolescência. *J Pediatr (Rio J)* 2001;77(Supl.2):s234-s44.
18. Simard JF, Neovius M, Hagelberg S, Askling J. Juvenile idiopathic arthritis and risk of cancer: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheum.* 2010 Dec;62(12):3776-82. doi: 10.1002/art.27741.
19. U.S. Food and Drug Administration (2009). FDA: Information for healthcare professionals: tumor necrosis factor (TNF) blockers. [ARCHIVED: Aug. 4th 2009]. Disponível em:
<<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm174474.htm>>
> Acesso em: 10 de Fev 2014.
20. U. S. Food and Drug Administration (2009). FDA: Questions and answers: TNF blockers. [ARCHIVED: Aug. 25th 2009]. Disponível em:
<<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm180694.htm>>
> Acesso em: 10 de Fev 2014.

21. Bernatsky S, Kale M, Ramsey-Goldman R, Gordon C, Clarke AE. Systemic lupus and malignancies. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 Mar;24(2):177-81. doi: 10.1097/BOR.0b013e32834ff258.
22. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Silverman ED, Duffy CM, Oen K, Rosenberg AM, et al. Cancer risk in pediatric systemic lupus: updated analyses [abstract]. *Arthritis Rheum* 2011; 63 Suppl 10 :2455.
23. Simonini G, Cantarini L, Lo Russo M. Current therapeutic approaches to autoimmune chronic uveitis in children. *Autoimmun Rev*. 2010;9:674–683. doi: 10.1016/j.autrev.2010.05.017.
24. Simonini G, Taddio A, Cattalini M, Caputo R, De Libero C, Parentin F, et al. Superior efficacy of Adalimumab in treating childhood refractory chronic uveitis when used as first biologic modifier drug: Adalimumab as starting anti-TNF- α therapy in childhood chronic uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013 Apr 15;11:16. doi: 10.1186/1546-0096-11-16. eCollection 2013.
25. Cunnigham ET. Uveitis in children. *Ocul Immunol Inflamm* 2000, 8:251–261.
26. Hasija RP, Silverman ED, Cho S, L Fung, Benseler SM, Cameron B, et al. A170: Neoplasms in Pediatric Patients with Rheumatic Diseases Exposed to Biologics-A Quarternary Centre's Experience. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Mar;66 Suppl 11:S220-1. doi: 10.1002/art.38596.
27. Valor L, Monteagudo I, de la Torre I, Fernández CG, Montoro M, Longo JL, et al. Young male patient diagnosed with cutaneous polyarteritis nodosa successfully treated with etanercept. *Mod Rheumatol*. 2014 Jul;24(4):688-9. doi: 10.3109/14397595.2013.874737.
28. Başaran Ö, Çakar N, Gür G, Kocabaş A, Gülhan B, Çaycı FŞ, et al. Juvenile polyarteritis nodosa associated with toxoplasmosis presenting as Kawasaki disease. *Pediatr Int*. 2014 Apr;56(2):262-4. doi: 10.1111/ped.12241.
29. Shinjo SK, Halpern ASR, Levy-Neto M, Pereira RMR. Vasculites. Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br/>. Última revisão: 22 de Nov. 2011. Acesso em: Acesso em 6 de Dez 2014.
30. Falcini F, La Torre F, Vittadello F, Rigante D, Martini G, Corona F, et al. Clinical overview and outcome in a cohort of children with polyarteritis nodosa. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 May-Jun;32(3 Suppl 82):S134-7. Epub 2014 Feb 11.
31. MD HEALTH RESOURCE: Poliarterite nodosa. Disponível em: <http://por.mdhealthresource.com/disability-guidelines/polyarteritis-nodosa>. Acesso

em: 9 de Dez 2014.

32. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRiSMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009; 339 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b2700> (Published 21 July 2009). Cite this as: *BMJ* 2009;339:b2700.
33. Malta M, Cardoso LO, Bastos FI, Magnanini MMF, Silva CMFP. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Rev Saúde Pública* 2010;44(3):559-65.
34. Horneff G. Malignancy and tumor necrosis factor inhibitors in juvenile idiopathic arthritis [Article in German]. *Z Rheumatol.* 2010 Aug;69(6):516-26. doi: 10.1007/s00393-010-0655-8.
35. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, Moebius D, Hospach T. Report on malignancies in the German juvenile idiopathic arthritis registry. *Rheumatology* 2011;50:2306.
36. Bernatsky S, Rosenberg AM, Oen KG, Duffy CM, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, et al. Malignancies in juvenile idiopathic arthritis: a preliminary report. *J Rheumatol.* 2011 Apr;38(4):760-3. doi: 10.3899/jrheum.100711. Epub 2011 Jan 15.
37. Bernatsky S, Rosenberg AM, Oen KG, Duffy CM, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, et al. Cancer risk in childhood-onset \rightarrow & systemic lupus. *Arthritis Res Ther* 2013; 15:R198. *The first published rigorous study of the association between malignancy and childhood-onset systemic lupus erythematosus.
38. Nordstrom BL, Mines D, Gu Y, Mercaldi C, Aquino P, Harrison MJ. Risk of malignancy in children with juvenile idiopathic arthritis not treated with biologic agents. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Sep;64(9):1357-64. doi: 10.1002/acr.21709.
39. Beukelman T, Haynes K, Curtis JR, Xie F, Chen L, Bemrich-Stolz CJ, et al. Rates of malignancy associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum.* 2012 Apr;64(4):1263-71. doi: 10.1002/art.34348. Epub 2012 Feb 10.
40. Kok VC, Horng JT, Huang JL, Yeh KW, Gau JJ, Chang CW, et al. Population-based cohort study on the risk of malignancy in East Asian children with Juvenile idiopathic arthritis. *BMC Cancer* August 2014, 14:634.
41. Lopez-Olivo MA, Tayar JH, Martinez-Lopez JA, Pollono EN, Cueto JP, Gonzales-Crespo MR, et al. Risk of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated

- with biologic therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308:898–908.
42. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:529 – 535.
 43. Thomas E, Brewster DH, Black RJ, Macfarlane GJ. Risk of malignancy among patients with rheumatic conditions. *Int J Cancer* 2000; 88:497 – 502.
 44. Cleary AG, McDowell H, Sills JA. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate complicated by the development of non-Hodgkin's lymphoma. *Arch Dis Child* 2002; 86:47 – 49.
 45. Beukelman T, Ringold S, Davis TE, DeWitt EM, Pelajo CF, Weiss PF, et al; CARRA Registry Investigators. Disease-modifying antirheumatic drug use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional analysis of the CARRA Registry. *J Rheumatol* 2012; 39:1867–1874.
 46. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke AE. Malignancy in systemic lupus erythematosus: what have we learned? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23:539 – 547.
 47. Chen YJ, Chang YT, Wang CB, Wu CY. Malignancy in systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study in Taiwan. *Am J Med* 2010; 123:1150; e1 – e6.
 48. Bernatsky S, Joseph L, Boivin JF, Gordon C, Urowitz M, Gladman D, et al. The relationship between cancer and medication exposures in systemic lupus erythaematosus: a case-cohort study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:74 – 79.
 49. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, Hachulla E, Jouenne R, Combe B, et al; Club Rhumatismes et Inflammation. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum* 2010; 62:2458– 2466.
 50. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62:222 – 233.
 51. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al.; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with

- Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012; 64:1215 – 1226.
52. Wallace DJ, Navarra S, Petri MA, Gallacher A, Thomas M, Furie R, et al.; BLISS-52 and -76, and LBSL02 Study Groups. Safety profile of belimumab: pooled data from placebo-controlled phase 2 and 3 studies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013; 22:144 – 154.
 53. Ginzler EM, Wallace DJ, Merrill JT, Furie RA, Stohl W, Chatham WW, et al.; LBSL02/99 Study Group. Disease control and safety of belimumab plus standard therapy over 7 years in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2014; 41:300 – 309.
 54. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, Rajan R, Zoma A, Manzi S, et al. An international cohort study of cancer in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1481 – 1490.

ANEXO 1. Relação de artigos excluídos da Revisão Sistemática após leitura de título e *abstract* dispostos em ordem alfabética

1. Aarli JA, Gilhus NE, Matre R. Myasthenia gravis with thymoma is not associated with an increased incidence of non-muscle autoimmune disorders. *Autoimmunity*; 11(3): 159-62, 1992.
2. Abdullah LS. Histopathological pattern of pediatric renal diseases: a study from a university hospital in western Saudi Arabia. *Saudi J Kidney Dis Transpl*; 23(2): 377-84, 2012 Mar.
3. Agodi A, Barchitta M, Trigilia C, Barone P, Marino S, Garozzo R, et al. Neutrophil counts distinguish between malignancy and arthritis in children with musculoskeletal pain: a case-control study. *BMC Pediatr*; 13: 15, 2013.
4. Ansell BM. Rheumatic disease mimics in childhood. *Curr Opin Rheumatol*; 12(5): 445-7, 2000 Sep.
5. Ardoin SP, Sundry JS. Update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol*; 18(3): 221-6, 2006 May.
6. Ashton MA, Lefkowitz M, Tavassoli FA. Epithelioid stromal cells in lymphocytic mastitis--a source of confusion with invasive carcinoma. *Mod Pathol*; 7(1): 49-54, 1994 Jan.
7. Atteritano M, David A, Bagnato G, Beninati C, Frisina A, Iaria C, et al. Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*; 16(10): 1414-24, 2012 Oct.
8. Babyn P, Doria AS. Radiologic investigation of rheumatic diseases. *Pediatr Clin North Am*; 52(2): 373-411, vi, 2005 Apr.
9. Balada E, Vilardell-Tarrés M, Ordi-Ros J. Implication of human endogenous retroviruses in the development of autoimmune diseases. *Int Rev Immunol*; 29(4): 351-70, 2010 Aug.
10. Barlow JH, Ellard DR. Psycho-educational interventions for children with chronic disease, parents and siblings: an overview of the research evidence base. *Child Care Health Dev*; 30(6): 637-45, 2004 Nov.
11. Barton JL, Pincus L, Yazdany J, Richman N, McCalmont TH, Gensler L, et al. Association of Sweet's Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus. *Case Rep Rheumatol*; 2011: 242681, 2011.
12. Behrens EM, Beukelman T, Paessler M, Cron RQ. Occult macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*; 34(5): 1133-8, 2007 May.
13. Benson MD, Skinner M, Lian J, Cohen AS. "A" protein of amyloidosis. Isolation of a cross-reacting component from serum by affinity chromatography. *Arthritis Rheum*; 18(4): 315-22, 1975 Jul-Aug.
14. Berard RA, Laxer RM. Etanercept (Enbrel) in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2013 Nov;13(11):1623-30. doi:10.1517/14712598.2013.840580. Epub 2013 Sep 26.
15. Bessmertny O, Pham T. Thalidomide use in pediatric patients. *Ann Pharmacother*; 36(3): 521-5, 2002 Mar.
16. Bharat A, Xie F, Baddley JW, Beukelman T, Chen L, Calabrese L, et al. Incidence and risk factors for progressive multifocal leukoencephalopathy among patients with selected rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)*; 64(4): 612-5, 2012 Apr.
17. Bhattacharya N, Mukherjee K, Chettri MK, Banerjee T, Mani U, Bhattacharya S. A study report of 174 units of placental umbilical cord whole blood transfusion in 62 patients as a rich source of fetal

- hemoglobin supply in different indications of blood transfusion. *Clin Exp Obstet Gynecol*; 28(1): 47-52, 2001.
18. Blanchette V, Hogan V, Esseltine D, Hsu E, Luke B, Rock G. Evaluation of a simple immunodiffusion technique for quantitation of platelet-associated immunoglobulin G in childhood immune thrombocytopenias. *Am J Pediatr Hematol Oncol*; 7(2): 125-31, 1985.
 19. Bowyer SL, Hollister JR. Limb pain in childhood. *Pediatr Clin North Am*; 31(5): 1053-81, 1984 Oct.
 20. Bracaglia C, Buonuomo PS, Tozzi AE, Pardeo M, Nicolai R, Campana A, et al. Safety and efficacy of etanercept in a cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis under 4 years of age. *J Rheumatol*. 2012 Jun;39(6):1287-90. doi: 10.3899/jrheum.111555. Epub 2012 May 15.
 21. Brodlie M, Barwick SC, Wood KM, McKean MC, Welch A. Inflammatory myofibroblastic tumours of the respiratory tract: paediatric case series with varying clinical presentations. *J Laryngol Otol*; 125(8): 865-8, 2011 Aug.
 22. Brunner H, Ruperto N, Tzaribachev N, Horneff G, Wouters C, Panaviene V, et al. A148: a multi-center, double-blind, randomized-withdrawal trial of subcutaneous golimumab in pediatric patients with active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis despite methotrexate therapy: week 48 results. *Arthritis Rheumatol*; 66 Suppl 11: S191-2, 2014 Mar.
 23. Burgos-Vargas R, Tse SM, Horneff G, Pangan AL, Unnebrink K, Anderson JK. A3: efficacy and safety of adalimumab in pediatric patients with enthesitis related arthritis. *Arthritis Rheumatol*; 66 Suppl 11: S4, 2014 Mar.
 24. Burmester GR, Mease P, Dijkmans BA, Gordon K, Lovell D, Panaccione R, et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis*. 2009 Dec;68(12):1863-9. doi: 10.1136/ard.2008.102103. Epub 2009 Jan 15.
 25. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr;72(4):517-24. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201244. Epub 2012 May 5.
 26. Busquets N, Carmona L, Surís X. Systematic review: safety and efficacy of anti-TNF in elderly patients [Article in Spanish]. *Reumatol Clin*. 2011 Mar-Apr;7(2):104-12. doi: 10.1016/j.reuma.2010.02.001. Epub 2010 Jul 16.
 27. Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr*; 134(1): 53-7, 1999 Jan.
 28. Caluser IT. The limitations of metabolic and parietal theories of atherogenesis: causes and primary mechanisms of atherosclerosis in man. *Morphol Embryol (Bucur)*; 27(1): 29-41, 1981 Jan-Mar.
 29. Cambazard F. [Neonatal dermatological emergencies].[Artigo em Francês] *Ann Dermatol Venereol*; 126(12): 939-49, 1999 Dec.
 30. Canna S, Frankovich J, Higgins G, Narkewicz MR, Nash SR, Hollister JR, et al. Acute hepatitis in three patients with systemic juvenile idiopathic arthritis taking interleukin-1 receptor antagonist. *Pediatr Rheumatol Online J*; 7: 21, 2009.
 31. Centre for Reviews and Dissemination: An evidence-based review of cognitive rehabilitation in

medical conditions affecting cognitive function (Provisional abstract) | DARE-Revisões sistemáticas avaliadas | ID: DARE12013010488.

32. Chou CT. The clinical application of etanercept in Chinese patients with rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*. 2006;16(4):206-13.
33. Chung CP, Rohan P, Krishnaswami S, McPheeters ML. A systematic review of validated methods for identifying patients with rheumatoid arthritis using administrative or claims data. *Vaccine*. 2013 Dec 30;31 Suppl 10:K41-61. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.03.075.
34. Cleary AG, McDowell H, Sills JA. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate complicated by the development of non-Hodgkin's lymphoma. *Arch Dis Child*; 86(1): 47-9, 2002 Jan.
35. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology*. 2004 Jan;126(1):19-31.
36. Colombel JF, Sandborn WJ, Panaccione R, Robinson AM, Lau W, Li J, et al. Adalimumab safety in global clinical trials of patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Sep;15(9):1308-19. doi: 10.1002/ibd.20956.
37. Császár A, Abel T. Receptor polymorphisms and diseases. *Eur J Pharmacol*; 414(1): 9-22, 2001 Feb 23.
38. Cunha BA, Hage JE, Nouri Y. Recurrent fever of unknown origin (FUO): aseptic meningitis, hepatosplenomegaly, pericarditis and a double quotidian fever due to juvenile rheumatoid arthritis (JRA). *Heart Lung*; 41(2): 177-80, 2012 Mar-Apr.
39. Chira P, Sandborg CI. Novel therapies in pediatric rheumatic diseases. *Curr Opin Pediatr*; 15(6): 579-85, 2003 Dec.
40. Christensen T, Møller-Larsen A. [Human endogenous retroviruses and disease?]. [Artigo em Da] *Ugeskr Laeger*; 165(6): 556-61, 2003 Feb 3.
41. Cron RQ, Beukelman T. Guilt by association - what is the true risk of malignancy in children treated with etanercept for JIA? *Pediatr Rheumatol Online J*. 2010 Aug 16;8:23. doi: 10.1186/1546-0096-8-23.
42. Dadlani C, Orlow SJ. Treatment of children and adolescents with methotrexate, cyclosporine, and etanercept: review of the dermatologic and rheumatologic literature. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Feb;52(2):316-40.
43. Davis L, Chen Y, Sen M. WISP-3 functions as a ligand and promotes superoxide dismutase activity. *Biochem Biophys Res Commun*; 342(1): 259-65, 2006 Mar 31.
44. Demircin G, Oner A, Erdogan O, Delibas A, Baysun S, Bülbül M, et al. Long-term efficacy and safety of quadruple therapy in childhood diffuse proliferative lupus nephritis. *Ren Fail*; 30(6): 603-9, 2008.
45. Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumour necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Aug;20(4):757-90.
46. Dinato CA, Vasques DR, Coutinho RA, Michelin CM, Silva JDM, Jesus AA, et al. Artrite aguda recorrente como manifestação inicial de lúpus eritematoso sistêmico juvenil. *Pediatria (São Paulo)*;

- 32(2): 144-147, abr.-jun. 2010.
47. Dincy CV, George R, Jacob M, Mathai E, Pulimood S, Eapen EP. Clinicopathologic profile of normocomplementemic and hypocomplementemic urticarial vasculitis: a study from South India. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 22(7): 789-94, 2008 Jul.
 48. Dorronsoro Martín I, Merino Muñoz R, Sastre-Urguellés A, García-Miguel García-Rosado P, García-Consuegra Molina J. [Malignant disease presenting as rheumatic manifestations]. [Artigo em Espanhol] *An Pediatr (Barc)*; 61(5): 393-7, 2004 Nov.
 49. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest*. 2005 Mar;127(3):1064-71.
 50. Edmunds L, Waters E, Elliott EJ. Evidence based paediatrics: Evidence based management of childhood obesity. *BMJ*; 323(7318): 916-9, 2001 Oct 20.
 51. Evans DA. Ethnic differences in reactions to drugs and xenobiotics. Acetylation. *Prog Clin Biol Res*; 214: 209-42, 1986.
 52. Facó MM, Nukumizu LA, Moraes AJP, Barros PCB, Troster EJ, Silva CAA. Avaliação dos óbitos e necropsias em pacientes internados em um serviço de reumatologia pediátrica por um período de dez anos. *Rev. Bras. Reumatol.*; 45(2): 55-63; 2005-04.
 53. Fathalla BM, Goldsmith DP. Pachydermatodactyly mimics polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*; 155(6): 931-3, 2009 Dec.
 54. Fioravanti A, Montemerani M, Scola C, Minari C, Bellisai F, Pipitone N, et al. [Fever of unknown origin in rheumatology]. [Artigo em Italiano] *Recenti Prog Med*; 89(1): 30-6, 1998 Jan.
 55. Fleischmann R, Iqbal I, Nandeshwar P, Quiceno A. Safety and efficacy of disease-modifying anti-rheumatic agents: focus on the benefits and risks of etanercept. *Drug Saf*. 2002;25(3):173-97.
 56. Friedman MH. Regional and systemic causes of craniofacial pain: case reports. *Dent Today*; 20(12): 62-5, 2001 Dec.
 57. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Sieper J, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis*; 66 Suppl 3: iii2-22, 2007 Nov.
 58. Gallant M, Lories R, Verbanck J. Polymyalgia rheumatica/arteritis temporalis and acquired factor VIII inhibitor. *Clin Rheumatol*; 27 Suppl 1: S19-21, 2008 Jun.
 59. Galeotti L, Adrian K, Berg S, Tarkowski A, Bokarewa M. Circulating survivin indicates severe course of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*; 26(2): 373-8, 2008 Mar-Apr.
 60. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. *Clin Rheumatol*. 2008 Jan;27(1):67-76. Epub 2007 Jun 15.
 61. Ghaderi A. CTLA4 gene variants in autoimmunity and cancer: a comparative review. *Iran J Immunol*; 8(3): 127-49, 2011 Sep.
 62. Goëb V, Buch MH, Vital EM, Emery P. Costimulation blockade in rheumatic diseases: where we are? *Curr Opin Rheumatol*; 21(3): 244-50, 2009 May.
 63. Gómez Osorio LM, Martín Ibañez J, Anaya Cabrera J. M.Autoimmunity co-signaling system: Regulatory T cells, CTLA-4 and FOXP3. *InmunologÍa* (1987); 24(3): 283-297, ene. -dic. 2005.

ilus, tab.

64. Gonçalves M, Terreri MTRA, Barbosa CMPL, Len CA, Lee L, Hilário MOE. Diagnóstico de neoplasias em crianças com queixas musculoesqueléticas. *Sao Paulo Med. J.*; 123(1); 21-23; 2005-01.
65. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrua C, Salvarani C, Olivieri I, Hunder GG. The spectrum of conditions mimicking polymyalgia rheumatica in Northwestern Spain. *J Rheumatol*; 27(9): 2179-84, 2000 Sep.
66. Gupta AD. Sacroiliac joint pathologies in low back pain. *J Back Musculoskelet Rehabil*; 22(2): 91-7, 2009.
67. Haga HJ, Johnsen V, Østensen M, Mikkelsen K, Gulseth HC, Kvien TK, et al. [Myalgia and high sedimentation rate in adults]. [Artigo em No] *Tidsskr Nor Laegeforen*; 120(28): 3405-8, 2000 Nov 20.
68. Hamzaoglu H, Cooper J, Alsahli M, Falchuk KR, Peppercorn MA, Farrell RJ. Safety of infliximab in Crohn's disease: a large single-center experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Dec;16(12):2109-16. doi: 10.1002/ibd.21290.
69. Hannebicque-Montaigne K, Le Roc'h A, Launay D, Coulon C, Deruelle P, Langlois S. [Haemophagocytic syndrome in pregnancy: a case report]. [Artigo em Francês] *Ann Fr Anesth Reanim*; 31(3): 239-42, 2012 Mar.
70. Hashkes PJ, Uziel Y, Laxer RM. The safety profile of biologic therapies for juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Oct;6(10):561-71. doi: 10.1038/nrrheum.2010.142. Epub 2010 Aug 31.
71. Hashkes PJ, Wright BM, Lauer MS, Worley SE, Tang AS, Roettcher PA, et al. Mortality outcomes in pediatric rheumatology in the US. *Arthritis Rheum*; 62(2): 599-608, 2010 Feb.
72. Heijstek MW, Scherpenisse M, Groot N, Tacke C, Schepp RM, Buisman AM, et al. Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective controlled observational cohort study. *Ann Rheum Dis*; 73(8): 1500-7, 2014 Aug.
73. Heiligenhaus A, Horneff G, Greiner K, Mackensen F, Zierhut M, Foeldvari I, et al. [Inhibitors of tumour necrosis factor-alpha for the treatment of arthritis and uveitis in childhood]. [Article in German] *Klin Monbl Augenheilkd*. 2007 Jun;224(6):526-31.
74. Hoftman AD, Tai LQ, Tze S, Seligson D, Gatti RA, McCurdy DK. MAGE-B2 autoantibody: a new biomarker for pediatric systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*; 35(12): 2430-8, 2008 Dec.
75. Holl-Wieden A, Beer M, Marx A, Bonfig R, Tappe D, Girschick HJ. Infection of an urachal cyst during etanercept therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2008 Jun;28(8):819-22. doi: 10.1007/s00296-008-0521-z. Epub 2008 Jan 12.
76. Hooper M, Wenkert D, Bitman B, Dias VC, Bartley Y. Malignancies in children and young adults on etanercept: summary of cases from clinical trials and post marketing reports. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013 Oct 2;11(1):35. doi: 10.1186/1546-0096-11-35.
77. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moebius D, et al; German and Austrian Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and efficacy of combination

- of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis*. 2009 Apr;68(4):519-25. doi: 10.1136/ard.2007.087593. Epub 2008 Apr 15.
78. Horneff G, Hospach T, Dannecker G, Föll D, Haas JP, Girschick HJ, et al. [Updated statement by the German Society for Pediatric and Adolescent Rheumatology (GKJR) on the FDA's report regarding malignancies in anti-TNF-treated patients from Aug. 4, 2009]. [Article in German] *Z Rheumatol*. 2010 Aug;69(6):561-7. doi: 10.1007/s00393-009-0600-x.
 79. Huang CH, Hung CH, Chu YT, Hua YM. Tumor-like cerebral perivasculitis in a pediatric patient with systemic lupus erythematosus. *Kaohsiung J Med Sci*; 24(4): 218-22, 2008 Apr.
 80. Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73(3):587-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202533. Epub 2013 Mar 8.
 81. Husby G, Natvig JB, Michaelsen TE, Sletten K, Höst H. Unique amyloid protein subunit common to different types of amyloid fibril. *Nature*; 244(5415): 362-4, 1973 Aug 10.
 82. Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, Kaji K, Hasegawa M, Tanino Y, et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis*; 71(5): 710-3, 2012 May.
 83. Ikegawa T, Yamazaki K, Nishimura K, Kanetaka T, Kikuchi M, Nozawa T, et al. [A case of severe systemic juvenile idiopathic arthritis introduced tocilizumab in early phase of the disease]. [Artigo em Japonês] *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*; 37(3): 176-82, 2014.
 84. Imundo L. Hodgkin's lymphoma associated with anti-TNF use in juvenile idiopathic arthritis: supplemental case report. *J Rheumatol*. 2008 Aug;35(8):1681.
 85. Javed S, Javed SA, Tying SK. Varicella vaccines. *Curr Opin Infect Dis*; 25(2): 135-40, 2012 Apr.
 86. Jesus AA, Jacob CM, Silva CA, Dorna M, Pastorino AC, Carneiro-Sampaio M. Common variable immunodeficiency associated with hepatosplenic T-cell lymphoma mimicking juvenile systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol*; 2011: 428703, 2011.
 87. Junnila JL, Cartwright VW. Chronic musculoskeletal pain in children: part I. Initial evaluation. *Am Fam Physician*; 74(1): 115-22, 2006 Jul 1.
 88. Karnik NS, Joshi SV, Paterno C, Shaw R. Subtypes of pediatric delirium: a treatment algorithm. *Psychosomatics*; 48(3): 253-7, 2007 May-Jun.
 89. Kasai K, Mori M, Hara R, Miyamae T, Imagawa T, Yokota S. National survey of childhood febrile illness cases with fever of unknown origin in Japan. *Pediatr Int*; 53(4): 421-5, 2011 Aug.
 90. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*; 114(24): 2710-38, 2006 Dec 12.
 91. Kawada J, Iwata N, Kitagawa Y, Kimura H, Ito Y. Prospective monitoring of Epstein-Barr virus and

- other herpesviruses in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2012 Aug;22(4):565-70. doi: 10.1007/s10165-011-0552-2. Epub 2011 Nov 5.
92. Kemper AR, Coeytaux R, Sanders GD, Van Mater H, Williams JW, Gray RN, et al. Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Sep. Report No.: 11-EHC039-EF. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.
 93. Kemper AR, Van Mater HA, Coeytaux RR, Williams JW Jr, Sanders GD. Systematic review of disease-modifying antirheumatic drugs for juvenile idiopathic arthritis. *BMC Pediatr*. 2012 Mar 15;12:29. doi: 10.1186/1471-2431-12-29.
 94. Kerensky TA, Gottlieb AB, Yaniv S, Au SC. Etanercept: efficacy and safety for approved indications. *Expert Opin Drug Saf*. 2012 Jan;11(1):121-39. doi: 10.1517/14740338.2012.633509. Epub 2011 Nov 11.
 95. Kingsbury DJ, Bader-Meunier B, Patel G, Arora V, Kalabic J, Kupper H. Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 years. *Clin Rheumatol*. 2014 Oct;33(10):1433-41. doi: 10.1007/s10067-014-2498-1. Epub 2014 Feb 2.
 96. Kingsbury DJ, Quartier P, Karunaratne PM, Kalabic J, Kupper H. A152: safety and effectiveness of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 years. *Arthritis Rheumatol*; 66 Suppl 11: S196-7, 2014 Mar.
 97. Kim HK, Zbojniec AM, Merrow AC, Cheon JE, Kim IO, Emery KH. R findings of synovial disease in children and young adults: Part 1. *Pediatr Radiol*; 41(4): 495-511; quiz 545-6, 2011 Apr.
 98. Kizawa T, Katou S, Shigetomi H, Tanaka T, Iida K, Nagai K, et al. [A case of acute lymphocytic leukemia which was difficult to make a diagnosis of CRMO for moving arthralgia and periarticular swelling]. [Artigo em Japonês] *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*; 35(2): 150-5, 2012.
 99. Kluger N, Dumas-Tesci A, Hamel D, Brousse N, Fraitag S. Fibroblastic rheumatism: fibromatosis rather than non-Langerhans cell histiocytosis. *J Cutan Pathol*; 37(5): 587-92, 2010 May.
 100. Koolman AH, Kamphuis SS, Weggelaar NM, van den Bos C, Wulffraat NM, Révész T. [Children with fever peaks and bone and joint pain: systemic juvenile idiopathic arthritis or acute lymphoblastic leukemia after all?]. [Artigo em Holandês] *Ned Tijdschr Geneesk*; 146(35): 1613-6, 2002 Aug 31.
 101. Kuet K, Goodfield M. Multiple halo naevi associated with tocilizumab. *Clin Exp Dermatol*; 39(6): 717-9, 2014 Aug.
 102. Kuzmanova SI. The macrophage activation syndrome: a new entity, a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Folia Med (Plovdiv)*; 47(1): 21-5, 2005.
 103. Lamb R, Thomson W, Ogilvie E, Donn R. Wnt-1-inducible signaling pathway protein 3 and susceptibility to juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*; 52(11): 3548-53, 2005 Nov.
 104. Langenbahn DM, Ashman T, Cantor J, Trott C. An evidence-based review of cognitive rehabilitation in medical conditions affecting cognitive function. *Arch Phys Med Rehabil*; 94(2): 271-86, 2013 Feb.

105. Lapadula G, Marchesoni A, Armuzzi A, Blandizzi C, Caporali R, Chimenti S, et al. Adalimumab in the treatment of immune-mediated diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014 Jan-Mar;27(1 Suppl):33-48.
106. Larroche C, Mouthon L. Pathogenesis of hemophagocytic syndrome (HPS). *Autoimmun Rev*; 3(2): 69-75, 2004 Feb.
107. Lee WI, Chen SH, Hung IJ, Yang CP, Jaing TH, Chen CJ, et al. Clinical aspects, immunologic assessment, and genetic analysis in Taiwanese children with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Infect Dis J*; 28(1): 30-4, 2009 Jan.
108. Lehman TJ. Should the Food and Drug Administration warning of malignancy in children receiving tumor necrosis factor alpha blockers change the way we treat children with juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheum*. 2010 Aug;62(8):2183-4. doi: 10.1002/art.27506.
109. Levy DM, Gunraj N, Berard RA, Dent PB, Pope JE, Thorne JC, et al. A153: Long-term Outcomes of Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus in Adulthood. *Arthritis Rheumatol*; 66 Suppl 11: S198, 2014 Mar.
110. Li NL, Nie H, Yu QW, Bo J, Ma AL, Zhang JY, et al. [The expression and application of human Fas ligand in E.coli]. [Artigo em Chinês] *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*; 19(1): 20-2, 2003 Jan.
111. Löfberg R, Louis EV, Reinisch W, Robinson AM, Kron M, Camez A, et al. Adalimumab produces clinical remission and reduces extraintestinal manifestations in Crohn's disease: results from CARE. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Jan;18(1):1-9. doi: 10.1002/ibd.21663. Epub 2011 Feb 23.
112. Loo EY, Medeiros LJ, Aladily TN, Hoehn D, Kanagal-Shamanna R, Young KH, et al. Classical Hodgkin lymphoma arising in the setting of iatrogenic immunodeficiency: a clinicopathologic study of 10 cases. *Am J Surg Pathol*. 2013 Aug;37(8):1290-7. doi: 10.1097/PAS.0b013e31828e6564.
113. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y, Lin SL, et al; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 May;58(5):1496-504. doi: 10.1002/art.23427.
114. Lovell DJ, Ruperto N, Mouy R, Paz E, Rubio-Perez N, Silva CA, et al. A169: cumulative long-term safety, efficacy and patient-reported outcomes in children with juvenile idiopathic arthritis treated with intravenous abatacept: up to 7 years of treatment. *Arthritis Rheumatol*; 66 Suppl 11: S218-9, 2014 Mar.
115. Magro CM, Crowson AN. A clinical and histologic study of 37 cases of immunoglobulin A-associated vasculitis. *Am J Dermatopathol*; 21(3): 234-40, 1999 Jun.
116. Maheshwari A, Pandey M, Rath B, Chandra J, Singh S, Sharma S. Clinical and laboratory observation systemic lupus erythematosus and acute lymphocytic leukemia: An unusual case. *Indian J Med Paediatr Oncol*; 32(3): 154-6, 2011 Jul.
117. Makay B, Yilmaz S, Türkyilmaz Z, Unal N, Oren H, Unsal E. Etanercept for therapy-resistant macrophage activation syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Feb;50(2):419-21.
118. Mannion ML, Beukelman T. Risk of malignancy associated with biologic agents in pediatric rheumatic disease. *Curr Opin Rheumatol*; 26(5): 538-42, 2014 Sep.
119. Mannion ML, Beukelman T. What is the background incidence of malignancy in children with

- rheumatic disease? *Curr Rheumatol Rep*; 15(3): 310, 2013 Mar.
120. Marasini B, Cozzaglio L, Belloli L, Massarotti M, Ughi N, Pedrazzoli P. Metastatic melanoma in a young woman treated with TNF- α inhibitor for psoriatic arthritis: a case report. *Curr Drug Saf*. 2011 Sep 1;6(4):275-6.
 121. Martín MC, Barbero P, Groisman B, Aguirre MÁ, Koren G. Methotrexate embryopathy after exposure to low weekly doses in early pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2014 Jan;43:26-9.
 122. Mathes EF, Gilliam AE. A four-year-old boy with fever, rash, and arthritis. *Semin Cutan Med Surg*; 26(3): 179-87, 2007 Sep.
 123. McCluggage LK. Safety of TNF inhibitors in adolescents and children. *Adolesc Health Med Ther*. 2010 Dec 23;2:1-8. doi: 10.2147/AHMT.S8163. eCollection 2011.
 124. McMahan R, Balfe LM, Greene L. Summary of AHRQ's Comparative Effectiveness Review of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Manag Care Pharm*. 2012 Jan-Feb;18(1 Suppl B):1-16.
 125. McMurry AJ, Murphy SN, MacFadden D, Weber G, Simons WW, Orechia J, et al. SHRINE: enabling nationally scalable multi-site disease studies. *PLoS One*; 8(3): e55811, 2013.
 126. Merino R, de Inocencio J, García-Miguel P, García-Consuegra J. Lymphoproliferative disorders in paediatric rheumatic diseases. A report of two cases. *Clin Exp Rheumatol*; 22(5): 649-50, 2004 Sep-Oct.
 127. Miller ML. Use of imaging in the differential diagnosis of rheumatic diseases in children. *Rheum Dis Clin North Am*; 28(3): 483-92, 2002 Aug.
 128. Mims CA. Viral aetiology of diseases of obscure origin. *Br Med Bull*; 41(1): 63-9, 1985 Jan.
 129. Minden K, Klotsche J, Niewerth M, Horneff G, Zink A. [Biologics register JuMBO. Long-term safety of biologic therapy of juvenile idiopathic arthritis]. [Article in German] *Z Rheumatol*. 2013 May;72(4):339-46. doi: 10.1007/s00393-012-1063-z.
 130. Miraglia JL, Abdala E, Hoff PM, Luiz AM, Oliveira DS, Saad CG, et al. Immunogenicity and reactogenicity of 2009 influenza A (H1N1) inactivated monovalent non-adjuvanted vaccine in elderly and immunocompromised patients. *PLoS One*; 6(11): e27214, 2011.
 131. Moore C, Ormseth M, Fuchs H. Causes and significance of markedly elevated serum ferritin levels in an academic medical center. *J Clin Rheumatol*; 19(6): 324-8, 2013 Sep.
 132. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol*; 19: 683-765, 2001.
 133. Naneh O, Avcin T, Bedina Zavec A. Perforin and human diseases. *Subcell Biochem*; 80: 221-39, 2014.
 134. Nishimoto N. Interleukin-6 as a therapeutic target in candidate inflammatory diseases. *Clin Pharmacol Ther*; 87(4): 483-7, 2010 Apr.
 135. Nowak-Göttl U, Junker R, Hartmeier M, Koch HG, Münchow N, Assmann G, et al. Increased lipoprotein(a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. *Circulation*; 100(7): 743-8, 1999 Aug 17.
 136. Nusinow SR, Zuraw BL, Curd JG. The hereditary and acquired deficiencies of complement. *Med Clin North Am*; 69(3): 487-504, 1985 May.

137. Nuti F, Civitelli F, Cucchiara S. Long-term safety of immunomodulators in pediatric inflammatory diseases. *Paediatr Drugs*; 16(5): 343-52, 2014 Oct.
138. Obara T, Vodian MA, Kung PC. Clinical significance of soluble interleukin 2 receptor for monitoring the diseases associated with activated lymphocytes and viral infections. *J Clin Lab Anal*; 6(6): 423-36, 1992.
139. Oliveira M, Meireles C, Costa P, Guedes M, Lobo AL. Febre de etiologia indeterminada: encruzilhada de diagnósticos. *Nascer e Crescer*; 21(1); 54-56; 2012.
140. Onel KB, Onel K. Tumor necrosis factor inhibitors and cancer in juvenile idiopathic arthritis: disentangling the web. *Arthritis Rheum*; 64(4): 966-9, 2012 Apr.
141. Onoue S. [Studies on serum iron in children. 2. Serum iron in several childhood diseases]. [Artigo em Japonês] *Kumamoto Igakkai Zasshi*; 40(10): 1110-26, 1966 Oct 25.
142. Orrico A, Auteri A. [Complement: physiopathology, pharmacology and clinical aspects]. [Artigo em Italiano] *Ann Sclavo Collana Monogr*; 2(1-2): 3-146, 1985.
143. Ozen S. The "other" vasculitis syndromes and kidney involvement. *Pediatr Nephrol*; 25(9): 1633-9, 2010 Sep.
144. Pain CE, McCann LJ. Challenges in the management of juvenile idiopathic arthritis with etanercept. *Biologics*. 2009;3:127-39. Epub 2009 Jul 13.
145. Pohl D. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *J Neurol Sci*; 286(1-2): 62-4, 2009 Nov 15.
146. Pontikaki I, Gerloni V, Gattinara M, Luriati A, Salmaso A, De Marco G, et al. Side effects of anti-TNFalpha therapy in juvenile idiopathic arthritis [Article in Italian]. *Reumatismo*. 2006 Jan-Mar;58(1):31-8.
147. Powers SW, Patton SR, Hommel KA, Hershey AD. Quality of life in childhood migraines: clinical impact and comparison to other chronic illnesses. *Pediatrics*; 112(1 Pt 1): e1-5, 2003 Jul.
148. Prentiss AS. Early recognition of pediatric venous thromboembolism: a risk-assessment tool. *Am J Crit Care*; 21(3): 178-83; quiz 184, 2012 May.
149. Press J, Berkovitch M, Laxer R, Giesbrecht E, Verjee Z, Silverman E, et al. Evaluation of therapeutic drug monitoring of methotrexate in saliva of children with rheumatic diseases. *Ther Drug Monit*; 17(3): 247-50, 1995 Jun.
150. Propert D. Immunoglobulin allotypes and RFLPs in disease association. *Exp Clin Immunogenet*; 12(3): 198-205, 1995.
151. Punaro M. Rheumatologic conditions in children who may present to the orthopaedic surgeon. *J Am Acad Orthop Surg*; 19(3): 163-9, 2011 Mar.
152. Reuman PD. First reported pediatric case of systemic lupus erythematosus associated with prolactinoma. *Arthritis Rheum*; 50(11): 3616-8, 2004 Nov.
153. Rifkin LM, Birnbaum AD, Goldstein DA. TNF inhibition for ophthalmic indications: current status and outlook. *BioDrugs*. 2013 Aug;27(4):347-57. doi: 10.1007/s40259-013-0022-9.
154. Ríos G. Retrospective review of the clinical manifestations and outcomes in Puerto Ricans with idiopathic inflammatory myopathies. *J Clin Rheumatol*; 11(3): 153-6, 2005 Jun.
155. Rodgers CC, Hooke MC, Hockenberry MJ. Symptom clusters in children. *Curr Opin Support Palliat Care*; 7(1): 67-72, 2013 Mar.

156. Rousseau A, Taberne R, Siberchicot F, Fricain JC, Zwetyenga N. Cancer of the cheek in a patient under etanercept [Article in French]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2009 Nov;110(5):306-8. doi: 10.1016/j.stomax.2009.07.002.
157. Rozin AP, Hasin T, Toledano K, Guralnik L, Balbir-Gurman A. Seronegative polyarthritis as severe systemic disease. *Neth J Med*. 2010 Jun;68(6):236-41.
158. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*; 62(6): 1792-802, 2010 Jun.
159. Ruperto N, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis and malignancy. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jun;53(6):968-74.
160. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1999 Oct;117(4):761-9.
161. Saltoglu N, Tasova Y, Midikli D, Aksu HS, Sanli A, Dündar IH. Fever of unknown origin in Turkey: evaluation of 87 cases during a nine-year-period of study. *J Infect*; 48(1): 81-5, 2004 Jan.
162. Sansom-Daly UM, Peate M, Wakefield CE, Bryant RA, Cohn RJ. A systematic review of psychological interventions for adolescents and young adults living with chronic illness. *Health Psychol*; 31(3): 380-93, 2012 May.
163. Sarkar K, Miller FW. Possible roles and determinants of microchimerism in autoimmune and other disorders. *Autoimmun Rev*; 3(6): 454-63, 2004 Aug.
164. Sari I, Binicier O, Birlik M, Akar S, Yilmaz E, Kargi A, et al. Thymic enlargement in a patient with juvenile idiopathic arthritis during etanercept therapy. *Rheumatol Int*. 2009 Mar;29(5):591-3. doi: 10.1007/s00296-008-0726-1. Epub 2008 Sep 23.
165. Sarma PK, Aggarwal A, Misra R, Chauhan A, Agarwal V. Renal cell carcinoma and systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Indian J Med Sci*; 65(3): 107-11, 2011 Mar.
166. Schaller J. Arthritis as a presenting manifestation of malignancy in children. *J Pediatr*; 81(4): 793-7, 1972 Oct.
167. Schaller JG. Arthritis in children. *Pediatr Clin North Am*; 33(6): 1565-80, 1986 Dec.
168. Schaller JG. Arthritis and infections of bones and joints in children. *Pediatr Clin North Am*; 24(4): 775-90, 1977 Nov.
169. Scheinfeld N. The medical uses and side effects of etanercept with a focus on cutaneous disease. *J Drugs Dermatol*. 2004 Nov-Dec;3(6):653-9.
170. Schierbeck H, Pullerits R, Pruunsild C, Fischer M, Holzinger D, Laestadius Å, et al. HMGB1 levels are increased in patients with juvenile idiopathic arthritis, correlate with early onset of disease, and are independent of disease duration. *J Rheumatol*; 40(9): 1604-13, 2013 Sep.
171. Schmelting H, Minden K, Foeldvari I, Ganser G, Hospach T, Horneff G. Efficacy and safety of adalimumab as the first and second biologic agent in juvenile idiopathic arthritis: the German Biologics JIA Registry. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Sep;66(9):2580-9. doi: 10.1002/art.38741.
172. Schmidt J, Sunesen K, Kornum JB, Duhaut P, Thomsen RW. Predictors for pathologically confirmed aortitis after resection of the ascending aorta: a 12-year Danish nationwide population-

- based cross-sectional study. *Arthritis Res Ther*; 13(3): R87, 2011.
173. Seda H, Alarcón GS. Musculoskeletal syndromes associated with malignancies. *Curr Opin Rheumatol*; 7(1): 48-53, 1995 Jan.
174. Senabre-Gallego JM, Rosas-Gómez de Salazar J, Santos-Soler G, Santos-Ramírez C, Sánchez-Barrioluengo M, Salas-Heredia E, et al. Duration of treatment with etanercept and motives for discontinuation in a cohort of patients with rheumatic disease [Article in Spanish]. *Reumatol Clin*. 2011 Nov-Dec;7(6):385-8. doi: 10.1016/j.reuma.2011.06.005. Epub 2011 Oct 24.
175. Siegel RL. Clinical disorders associated with T cell subset abnormalities. *Adv Pediatr*; 31: 447-80, 1984.
176. Simoni Y, Diana J, Ghazarian L, Beaudoin L, Lehuen A. Therapeutic manipulation of natural killer (NK) T cells in autoimmunity: are we close to reality? *Clin Exp Immunol*; 171(1): 8-19, 2013 Jan.
177. Singh BK, Antony PT, Verma SK, Basu D, Negi VS. Anaplastic large cell lymphoma in a patient with systemic onset juvenile arthritis: case report and review of literature. *Int J Rheum Dis*. 2014 Jun;17(5):573-7. doi: 10.1111/1756-185X.12361. Epub 2014 Apr 4.
178. Smolewska E, Stanczyk J, Robak T, Smolewski P. Inhibited apoptosis of synovial fluid lymphocytes in children with juvenile idiopathic arthritis is associated with increased expression of myeloid cell leukemia 1 and XIAP proteins. *J Rheumatol*; 33(8): 1684-90, 2006 Aug.
179. Souza SC, Borges CT, Jorgetti V, Pereira RM. The effect of intravenous zoledronic acid on glucocorticoid-induced multiple vertebral fractures in juvenile systemic lupus erythematosus. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*; 59(5): 302-5, 2004 Oct.
180. Spierer Z, Hauser GJ. Corticosteroid therapy in pediatric practice. *Adv Pediatr*; 32: 549-87, 1985.
181. Steens SC, Bosma GP, ten Cate R, Doornbos J, Kros JM, Laan LA, et al. A neuroimaging follow up study of a patient with juvenile central nervous system systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*; 62(6): 583-6, 2003 Jun.
182. Stevens MB. Connective tissue disease in the elderly. *Clin Rheum Dis*; 12(1): 11-32, 1986 Apr.
183. Stewart TA. Neutralizing interferon alpha as a therapeutic approach to autoimmune diseases. *Cytokine Growth Factor Rev*; 14(2): 139-54, 2003 Apr.
184. Swart JF, de Roock S, Wulffraat NM. What are the immunological consequences of long-term use of biological therapies for juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3):213.
185. Swezey RL, Bjarnason DM, Alexander SJ, Forrester DB. Resorptive arthropathy and the opera-glass hand syndrome. *Semin Arthritis Rheum*; 2(3): 191-244, 1972-1973.
186. Szal M, Blumberg N. Clinical correlates in patients with elevated platelet-associated immunoglobulins. *Ann Clin Lab Sci*; 18(1): 24-33, 1988 Jan-Feb.
187. Takeyama J, Sato A, Nakano K, Abukawa D, Ichinohazama R, Imaizumi M. Epstein-Barr virus associated Hodgkin lymphoma in a 9-year-old girl receiving long-term methotrexate therapy for juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006 Sep;28(9):622-4.
188. Takezaki S, Okura Y, Ichikawa M, Suzuki D, Ohshima J, Kaneda M, et al. Development of germinoma during the treatment of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis with infliximab. *Mod Rheumatol*. 2012 Aug;22(4):621-4. doi: 10.1007/s10165-011-0555-z. Epub 2011 Nov 10.
189. Tarazona R, Rosa O, Peralbo E, Casado JG, Peña J, Solana R. Inmunobiología e inmunopatología de

- las células NKT humanas / Human NKT cells in health and disease. *Inmunología* (1987); 22(4): 359-370, oct. 2003.
190. Tolaymat A, Leventhal B, Sakarcan A, Kashima H, Monteiro C. Systemic lupus erythematosus in a child receiving long-term interferon therapy. *J Pediatr*; 120(3): 429-32, 1992 Mar.
 191. Thompson EJ, Johnson MH. Electrophoresis of CSF proteins. *Br J Hosp Med*; 28(6): 600-8, 1982 Dec.
 192. Trapani S, Grisolia F, Simonini G, Calabri GB, Falcini F. Incidence of occult cancer in children presenting with musculoskeletal symptoms: a 10-year survey in a pediatric rheumatology unit. *Semin Arthritis Rheum*; 29(6): 348-59, 2000 Jun.
 193. Twenty-second rheumatism review. Review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. *Arthritis Rheum*; 19(6 SUPPL): 973-1223, 1976 Nov-Dec.
 194. Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, McNeil E. Childhood chronic kidney disease in a developing country. *Pediatr Nephrol*; 23(7): 1143-7, 2008 Jul.
 195. Van Assche G, Lewis JD, Lichtenstein GR, Loftus EV, Ouyang Q, Panes J, et al. The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organisation: safety. *Am J Gastroenterol*. 2011 Sep;106(9):1594-602; quiz 1593, 1603. doi: 10.1038/ajg.2011.211. Epub 2011 Aug 16.
 196. Van Brussel M, Van Der Net J, Hulzebos E, Helders PJ, Takken T. The Utrecht approach to exercise in chronic childhood conditions: the decade in review. *Pediatr Phys Ther*; 23(1): 2-14, 2011.
 197. Van Laar JM, Tyndall A. Intense immunosuppression and stem-cell transplantation for patients with severe rheumatic autoimmune disease: a review. *Cancer Control*; 10(1): 57-65, 2003 Jan-Feb.
 198. Varni JW, Limbers CA. The pediatric quality of life inventory: measuring pediatric health-related quality of life from the perspective of children and their parents. *Pediatr Clin North Am*; 56(4): 843-63, 2009 Aug.
 199. Velvart M, Fehr K, Baici A, Sommermeyer G, Knöpfel M, Cancer M, et al. Degradation in vivo of articular cartilage in rheumatoid arthritis by leucocyte elastase from polymorphonuclear leucocytes. *Rheumatol Int*; 1(3): 121-30, 1981.
 200. Ventura-Ríos L, Bañuelos-Ramírez D, Hernández-Quiroz Mdel C, Robles-San Román M, Irazoque-Palazuelos F, Goycochea-Robles MV. Patient survival and safety with biologic therapy. Results of the Mexican National Registry Biobadamex 1.0 [Article in English, Spanish]. *Reumatol Clin*. 2012 Jul-Aug;8(4):189-94. doi: 10.1016/j.reuma.2012.02.010. Epub 2012 Jun 4.
 201. Windschall D, Müller T, Becker I, Horneff G. Safety and efficacy of etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis below the age of 2 years. *Rheumatol Int*. 2014 Sep 11. [Epub ahead of print].
 202. Yalçın B, Demir HA, Ciftçi AO, Orhan D, Varan A, Akyüz C, et al. Thymomas in childhood: 11 cases from a single institution. *J Pediatr Hematol Oncol*; 34(8): 601-5, 2012 Nov.
 203. Yang CA, Huang ST, Chiang BL. Association of NLRP3 and CARD8 genetic polymorphisms with juvenile idiopathic arthritis in a Taiwanese population. *Scand J Rheumatol*; 43(2): 146-52, 2014.
 204. Yao X, Huang J, Zhong H, Shen N, Faggioni R, Fung M, et al. Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers. *Pharmacol Ther*. 2014 Feb;141(2):125-39. doi:

- 10.1016/j.pharmthera.2013.09.004. Epub 2013 Sep 27.
205. Yildirim-Toruner C, Kimura Y, Rabinovich E. Hodgkin's lymphoma and tumor necrosis factor inhibitors in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2008 Aug;35(8):1680-1.
206. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Takei S, Iwata N, et al. Longterm safety and effectiveness of the anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis in Japan. *J Rheumatol*; 41(4): 759-67, 2014 Apr.
207. Yokota S, Kikuchi M, Nozawa T, Kizawa T, Kanetaka T, Kadota K, et al. [Febrile responses in patients with pediatric rheumatic diseases]. [Artigo em Japonês] *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*; 35(6): 511-9, 2012.
208. Zietkiewicz M, Hajduk A, Wojteczek A, Smolenska Z, Czuszyńska Z, Zdrojewski Z. [Macrophage activation syndrome: report on three cases]. [Artigo em Polonês] *Ann Acad Med Stetin*; 58(1): 55-61, 2012.
209. Zitelli KB, Zedek D, Ranganathan P, Amerson EH. Squamous cell carcinoma of the lip associated with adalimumab therapy for ankylosing spondylitis: a case report and review of TNF- α inhibitors and cutaneous carcinoma risk. *Cutis*. 2013 Jul;92(1):35-9.
210. Zombori L, Kovacs G, Csoka M, Dérfalvi B. Rheumatic symptoms in childhood leukaemia and lymphoma-a ten-year retrospective study. *Pediatr Rheumatol Online J*; 11: 20, 2013.
211. Zunt JR, Baldwin KJ. Chronic and subacute meningitis. *Continuum (Minneapolis, Minn)*; 18(6 Infectious Disease): 1290-318, 2012 Dec.