Revista COOPEX (ISSN:2177-5052)

# *Artrite reumatoide versus frequência de linfoma não Hodgkin: uma revisão sistemática*

*Rheumatoid arthritis versus frequency of non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review*

***Vitória Letícia Lima de Andrade*[1]**
***Marisley Layrtha Santos*[2]**
***Eduarda Valadares Ribeiro Caetano*[3]**
***Maria Theresa Lima Luis*[4]**
***Anésio de Medeiros Queiroz Bisneto*[5]**
***Matheus Adriani Caitano Cavalcante*[6]**
***Milena Nunes Alves de Sousa*[7]**

**RESUMO : Introdução :** A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune crônica que afeta as articulações e pode levar a quadros clínicos com deformidades permanentes e incapacidade funcional. Embora o tratamento da AR tenha melhorado consideravelmente nos últimos anos, sua associação com o linfoma não Hodgkin (LNH) ainda é objeto de debate. **Objetivo:** Objetivou-se analisar a literatura atual sobre a associação entre AR e LNH. **Materiais e Métodos:** Foi realizada uma busca sistemática na literatura, incluindo estudos observacionais (coorte, caso-controle e transversais). Os artigos selecionados foram extraídos das seguintes bases de dados: PubMed, Web of Science, Embase, Scopus, LILACS, Cochrane e Google Scholar. Como critérios de elegibilidade, foram escolhidos estudos observacionais, com população que envolvia pessoas com artrite reumatoide e linfoma não Hodgkin, sem restrição de idioma ou data e com texto completo disponível, sendo a amostra final de oito artigos. **Resultados:** Quanto aos resultados alcançados, observou-se que a relação entre artrite reumatoide e linfoma não Hodgkin tem sido estudada por muitos anos e existem evidências de que pacientes com AR têm um risco aumentado de desenvolver LNH. **Conclusão:** Dessa forma, é necessário monitorar os pacientes com AR, bem como orientar quanto a sinais e sintomas de LNH, como linfonodos aumentados, sudorese noturna, perda de peso inexplicável e fadiga persistente.

**Palavras-chave:** Doenças Autoimunes; Neoplasias; Linfoma.

**ABSTRACT : Introduction:** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease that affects the joints and can lead to clinical conditions with permanent deformities and functional disability. Although RA treatment has improved considerably in recent years, its association with non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is still the subject of debate. **Objective:** The objective was to analyze the current literature on the association between RA and NHL. **Materials and Methods:** A systematic literature search was performed, including observational studies (cohort, case-control and cross-sectional). The selected articles were extracted from the following databases: PubMed, Web of Science, Embase, Scopus, LILACS, Cochrane and Google Scholar. As criteria For eligibility criteria, observational studies were chosen, with a population involving people with rheumatoid arthritis and non-Hodgkin's lymphoma, with no restriction on language or date and with full text available, with a final sample of eight articles. **Results:** Regarding the results achieved, it was observed that the relationship between rheumatoid arthritis and non-Hodgkin's lymphoma has been studied for many years and there is evidence that patients with RA have an increased risk of developing NHL. **Conclusion:** Therefore, it is necessary to monitor patients with RA, as well as advise on signs and symptoms of NHL, such as enlarged lymph nodes, night sweats, unexplained weight loss and persistent fatigue.

**Keywords:** Autoimmune Diseases; Neoplasms; Lymphoma.

[1] Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Patos – UNIFIP – Patos – Paraíba – Brasil. E-mail: vitoriaandrade@med.fiponline.edu.br
[2] Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Patos – UNIFIP – Patos – Paraíba – Brasil. E-mail: marisleysantos@med.fiponline.edu.br
[3] Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Patos – UNIFIP – Patos – Paraíba – Brasil. E-mail: eduardacaetano@med.fiponline.edu.br
[4] Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Patos – UNIFIP – Patos – Paraíba – Brasil. E-mail: marialuis@med.fiponline.edu.br
[5] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de Patos – UNIFIP – Patos – Paraíba – Brasil. E-mail: anesiobinesto@med.fiponline.edu.br
[6] Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de Patos – UNIFIP – Patos – Paraíba – Brasil, E-mail: matheuscavalcante@med.fiponline.edu.br
[7] Doutora em Promoção de Saúde e Docente no Curso de Medicina do Centro Universitário de Patos – UNIFIP – Patos – Paraíba – Brasil. E-mail: milenanunes@fiponline.edu.br. ORCID: 0000-0001-8327-9147

## INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune crônica caracterizada por inflamação persistente nas articulações, resultando em dor, rigidez, deformidade e perda de função articular. Afeta cerca de 1% da população mundial, predominantemente mulheres, e tem um impacto significativo na qualidade de vida e na capacidade de trabalho dos indivíduos afetados. A AR é uma doença complexa e multifatorial, envolvendo interações entre fatores genéticos e ambientais. Embora a causa exata da doença ainda seja desconhecida, evidências sugerem que a inflamação crônica e a destruição articular resultam da interação entre células imunes e tecido sinovial (SMOLEN *et al.*, 2016; SILVA; ARAÚJO; SOUSA, 2021).

O tratamento da artrite reumatoide envolve o uso de medicamentos que reduzem a inflamação e retardam a progressão da doença, incluindo analgésicos, anti-inflamatórios não esteroides, corticosteroides e medicamentos modificadores da doença, como metotrexato, sulfassalazina e hidroxicloroquina. Além disso, a fisioterapia e a terapia ocupacional podem ajudar a melhorar a função articular e a qualidade de vida (SILVA *et al*., 2019; SILVA; ARAÚJO; SOUSA, 2021).

Embora os medicamentos para AR possam ser eficazes no tratamento da doença e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, o uso prolongado desses medicamentos pode resultar em consequências negativas a longo prazo (DÓIA FILHO *et al.,* 2022).

O linfoma não Hodgkin (LNH) é um tipo de câncer que afeta o sistema linfático, um conjunto de órgãos e tecidos que ajudam a combater infecções. O LNH é caracterizado pela proliferação descontrolada de células linfáticas anormais, que podem se acumular em linfonodos (gânglios linfáticos) e outros tecidos (ARINGER *et al*., 2019).

Uma doença heterogênea, com muitos subtipos diferentes. Sua classificação mais recente é baseada na classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2012, que divide o LNH em mais de 60 subtipos diferentes com base na aparência das células cancerosas ao microscópio, bem como em características genéticas e moleculares (SIMON *et al*., 2015).

Embora o LNH possa ocorrer em qualquer faixa etária, é mais comum em pacientes que apresentam idade mais avançada. Fatores de risco incluem história familiar de LNH, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e imunossupressão (SIMON *et al*., 2015; ARINGER *et al*., 2019).

O uso prolongado de certos medicamentos para AR, como os inibidores do fator de necrose tumoral (TNF), pode aumentar o risco de desenvolver certos tipos de neoplasias, incluindo o câncer de pele não melanoma e o linfoma (MERCER *et al*., 2017).

É importante que os pacientes com artrite reumatoide trabalhem em estreita colaboração com seus médicos para gerenciar a doença e minimizar o risco de efeitos colaterais da terapia medicamentosa, incluindo o risco de desenvolver neoplasias, como o linfoma não Hodgkin.

Dessa forma, essa revisão visa avaliar a relação de AR e LNH na tentativa de elucidar a relação causa e efeito entre essas condições.

## MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma Revisão Sistemática (RS). A RS é uma forma de revisão de literatura, de padrão metódico, transparente, compreensível e replicável, com a finalidade de localizar, a partir de uma pesquisa sistemática, todos os estudos publicados ou não que envolvem a pergunta de pesquisa, aplicando uma metodologia que busca reduzir os vieses no processo da pesquisa (SIDDAWAY *et al*., 2019).

Para a sua realização foi necessário seguir as seguintes etapas: (1) elaboração da pergunta de pesquisa; (2) busca na literatura; (3) seleção de artigos; (4) extração de dados; (5) avaliação da qualidade metodológica; (6) síntese de dados; (7) avaliação da qualidade das evidências; (8) redação e publicação dos resultados (GALVÃO *et al*., 2019).

Desta forma, inicialmente, foi definida a pergunta de pesquisa de acordo com o acrônimo "PO", o qual define paciente ou população e desfecho. Assim, estabeleceu-se a seguinte questão: Em pacientes com artrite reumatoide, qual é a frequência de linfoma não Hodgkin?

A busca eletrônica foi feita até maio de 2023 utilizando as bases de dados: *National Library of Medicine* (PubMed), Scopus, Web of Science, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Embase, Bancos de dados da Biblioteca Cochrane e *Google Scholar*. A estratégia de busca incluiu os *Medical Subject Headings* (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) relacionados ao objetivo desta revisão.

Os artigos recuperados de mais de um banco de dados foram computados apenas uma vez. Após a exclusão de artigos duplicados, foi realizada uma análise independente da lista de títulos e resumos seguindo os critérios de elegibilidade. Quando o título e/ou resumo não forneciam informações suficientes para a seleção, o artigo completo era lido.

Após a leitura do artigo e das obras selecionadas na íntegra, decidiu-se se o estudo deveria ou não ser incluído. Para complementar a revisão, foi feita uma busca manual na lista de referências dos trabalhos selecionados a fim de encontrar outros artigos relevantes. As discordâncias foram resolvidas por mais três revisores após uma reunião de consenso.

Os critérios de elegibilidade foram baseados na estratégia PO. Nesse sentido, estudos com população (P) que envolviam pessoas com artrite reumatoide e linfoma não Hodgkin relacionado (O) a esta condição foram considerados elegíveis para inclusão na revisão sistemática, sem restrições de idioma ou data e adaptado a cada banco de dados de acordo com as suas regras de sintaxe. Além disso, foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão: revisões de literatura, cartas ao editor, estudos com outros desfechos.

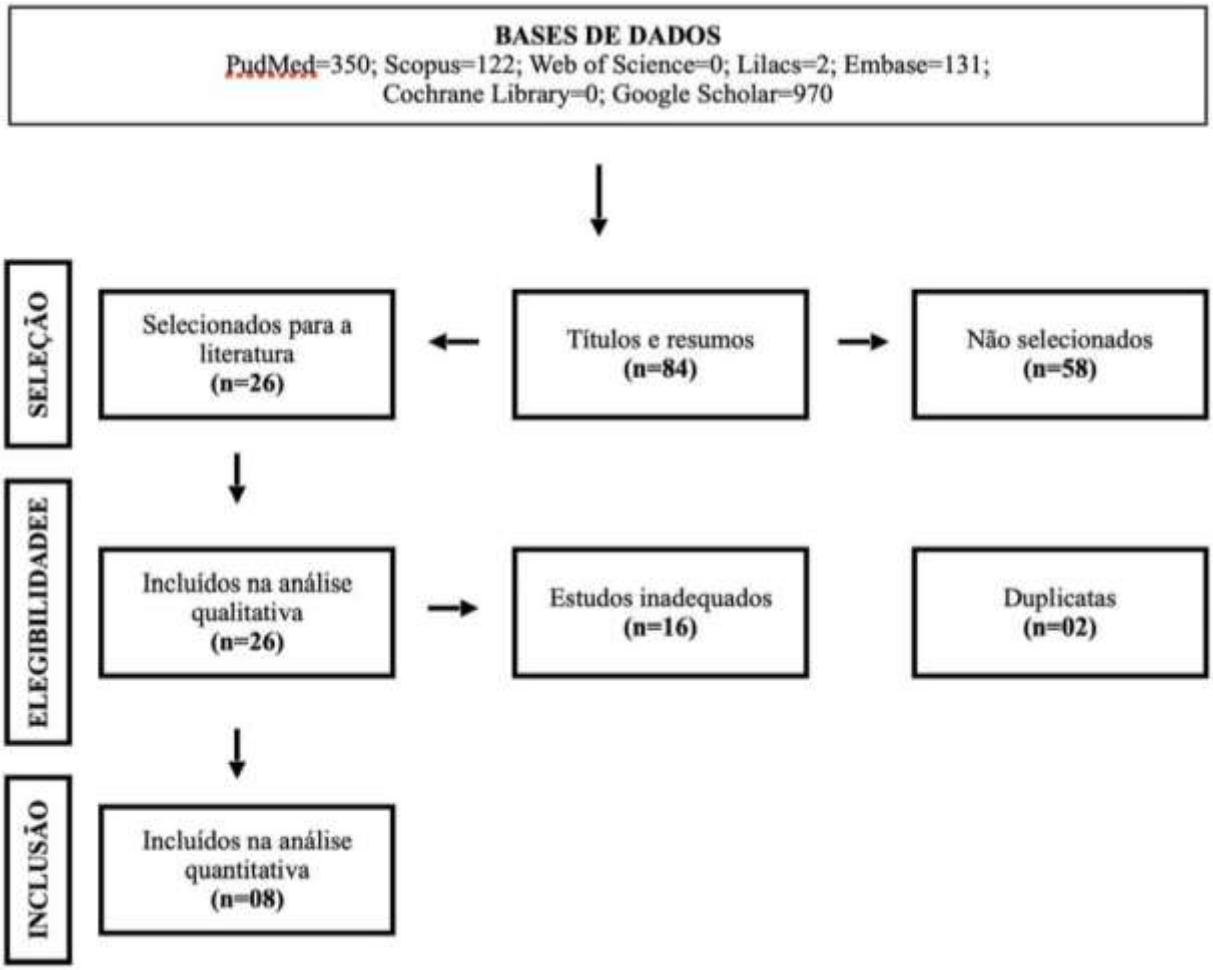


**Figura 1: Fluxograma PRISMA**
**Fonte: Dados de Pesquisa, 2023.**

Na Figura 1, encontra-se o fluxograma com os artigos selecionados seguindo os Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta Análises (Recomendação PRISMA) (PAGE *et al.*, 2020). A qualidade metodológica dos presentes estudos que compõem esse artigo foi verificada pelo *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation* (Sistema GRADE) (GALVÃO; PEREIRA, 2015), que consiste na avaliação de três características dos ensaios observacionais – grande magnitude do efeito, gradiente dose-resposta e confundidores ou vieses que reduziriam o efeito encontrado.

O sistema GRADE define um grande efeito se houver um Risco Relativo (RR) maior que 2,0 ou menor que 0,5, baseado em evidência consistente de pelo menos dois estudos, sem confundidores plausíveis e um efeito muito grande com um RR maior que 5,0 ou menor que 0,2, também baseado em uma evidência direta sem vieses na validade interna (GALVÃO; PEREIRA, 2015).

## RESULTADOS

Após a triagem do banco de dados foram identificados 1.575 estudos. Pela avaliação de título e resumo, 84 artigos foram selecionados. Destes, 26 estudos foram selecionados para leitura na íntegra.

Entre eles, 16 foram excluídos pelos seguintes motivos: (1) não eram estudos de coorte (2) não eram estudos transversais (3) não havia relação entre as duas condições, resultando em uma amostra de 08 estudos selecionados.

Os dados foram extraídos dos estudos, selecionados, por dois revisores, considerando: informações sobre os estudos (autor, ano de publicação, periódico, base de dados, idioma, país de origem e desenho), informações sobre metodologia (termos relativos a artrite reumatoide e linfoma não Hodgkin), instrumentos utilizados para avaliar a relação de artrite reumatoide e linfoma não Hodgkin, informações sobre os resultados (frequência de linfoma *versus* artrite reumatoide) e conclusões.

Conforme apresentado no Quadro 1, o estudo mais antigo sobre o tema (artrite reumatoide e linfoma não Hodgkin) foi publicado no ano de 1991 e o mais recente em 2018. Todos os artigos foram publicados originalmente em língua inglesa (n=8; 100%) e extraídos da base de dados PubMed (n=8; 100%). A revista que mais se destacou foi a Rheumatology (n=2; 25%), sendo a maioria dos estudos de caso-controle (n=5; 62.5%).

| Autores/Autor | Título | Periódico/ Base de Dados | Idioma/País | Tipo de Estudo |
|---|---|---|---|---|
| Baird *et al*., 2002 | Spontaneous remission of low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma following withdrawal of methotrexate in a patient with rheumatoid arthritis: case report and review of the literature. | Br J Haematol/ PUBMED | Inglês/Inglaterra | Estudo de caso controle |
| Hedayati *et al*., 1993 | Rheumatoid arthritis, relapsing polychondritis, and pyoderma gangrenosum evolving into non-Hodgkin's lymphoma | JAm Osteopath Assoc/PUBMED | Inglês/Reino Unido | Estudo de caso controle |
| Klein *et al*., 2018 | Rheumatoid arthritis, and lymphoma: Incidence, pathogenesis, biology and outcome | Hematological Oncology/ PUBMED | Inglês/EUA | Estudo de coorte |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Mikuls *et al*., 2006 | Prospective, study of survival outcomes, in non-Hodgkin's lymphoma. patients with rheumatoid arthritis | J Clin Oncol/PUBMED | Inglês/Egito | Estudo de caso controle |
| Porter *et al*., 1991 | Non-Hodgkin's lymphoma in rheumatoid arthritis | Annals of the Rheumatic Diseases/PUBMED | Inglês/Reino Unido | Estudo transversal |
| Symmons, 2007 | Lymphoma and reumathoid arthritis | Rheumatology/ PUBMED | Inglês/EUA | Estudo transversal |
| Voulgarelis *et al*., 2012 | Prognosis and outcome of non-Hodgkin lymphoma in primary Siogren syndrome | Medicine/ PUBMED | Inglês/EUA | Estudo de caso controle |
| Wang *et al.*, 2012 | Pulmonary non-Hodgkin's lymphoma developed during long-term methotrexate therapy for rheumatoid arthritis | Rheumatology/ PUBMED | Inglês/China | Estudo de caso controle |

**Quadro 1: Características dos artigos incluídos**
**Fonte: Dados de Pesquisa, 2023.**

Na análise dos artigos selecionados, foi possível definir os principais resultados, os quais mostraram que na maioria dos estudos escolhidos houve relação das duas condições avaliadas no presente estudo (artrite reumatoide e linfoma não Hodgkin) (Quadro 2).

| Autores/Autor | Principais Resultados |
|---|---|
| Baird *et al*., 2002 | O tratamento de artrite reumatoide com metotrexato aumenta a incidência de linfomas não Hodgkin. Estudo de caso revela doença em estágio IIIA – uso prolongado do fármaco. |
| Hedayati *et al.*, 1993 | O processo inflamatório referente à artrite reumatoide está associado ao desenvolvimento de neoplasias do tipo linfoma não Hodgkin em 5 a 15% quando comparado à população geral. |
| Klein *et al*., 2018 | Pacientes com artrite reumatoide (AR) têm maior risco de desenvolver linfoma de Hodgkin (LH) e não Hodgkin (LNH) do que a população em geral (risco de incidência entre 1,9 e 24. |
| Mikuls *et al*., 2006 | A frequência dos subtipos de LNH foi semelhante em pacientes com AR (n = 65) e controles (n = 1.530). Em comparação com os controles, os pacientes com AR com LNH tiveram sobrevida global semelhante (razão de risco [HR] = 0,95; IC 95%, 0,70 a 1,30), mas apresentaram menor risco de progressão ou recidiva do linfoma (HR = 0,41; IC 95%, 0,25 a 0,68) ou morte relacionada ao linfoma ou seu tratamento (HR = 0,60; 95% CI, 0,37 a 0,98), mas tinham mais de duas vezes mais chances de morrer por causas não relacionadas ao linfoma (HR = 2,16; 95% CI, 1,33 a 3,50 ). |
| Porter *et al*., 1991 | As evidências disponíveis sugerem que o linfoma não Hodgkin se desenvolve mais comumente do que o esperado na AR. O risco relativo referente às duas condições está entre 13 e 17% dos casos. Esse desenvolvimento provavelmente se deve principalmente ao processo da doença AR, e não aos tratamentos usados em pacientes com AR. |

| | |
|---|---|
| Symmons, 2007 | Atualmente, existem evidências consideráveis de que a própria doença reumatoide desempenha um papel importante na etiologia do LNH. O risco aumentado se manifesta precocemente no curso da doença, com risco de incidência de 2,4 nos primeiros 5 anos. |
| Voulgarelis *et al*., 2012 | A artrite reumatoide está associada ao desenvolvimento de linfoma não Hodgkin com uma prevalência de 9,08% dos casos, sendo necessária uma abordagem de tratamento estratificada por risco. |
| Wang *et al*., 2012 | A terapia de artrite reumatoide, a longo prazo, com metotrexato aumenta a incidência de linfoma do tipo não Hodgkin. |

**Quadro 2: Principais resultados conforme análise dos artigos selecionados**
**Fonte: Dados de Pesquisa, 2023.**

Para a avaliação da qualidade das pesquisas selecionadas foram atribuídos escores mediante aplicação dos critérios da escala do sistema GRADE. Observou-se que 100% (n=8) dos artigos escolhidos apresentam evidência consistente e confiabilidade nos dados e, consequente baixo risco de viés, conforme mostrado pelos escores apresentados no Quadro 3.

**Quadro 3: Avaliação da qualidade dos estudos selecionados nesta pesquisa conforme escala do sistema GRADE – fatores relacionados ao aumento da evidência**

| Autores/Autor | Grande Magnitude do Efeito | Grande dose-resposta | Confundidores ou vieses que reduziriam o efeito encontrado | Nível de evidência de acordo com os critérios do sistema GRADE |
|---|---|---|---|---|
| Baird *et al*., 2002 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Hedayati *et al*., 1993 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Klein *et al*., 2018 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Mikuls *et al*., 2006 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Porter *et al*., 1991 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Symmons, 2007 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Voulgarelis *et al*., 2012 | 2 | 2 | 2 | 2 |
| Wang *et al*., 2012 | 2 | 2 | 2 | 2 |

**Fonte: Dados de Pesquisa, 2023.**

Os estudos selecionados apresentam qualidade moderada, levando em consideração que se trata de estudos observacionais. Embora esse tipo de estudo tenha algumas limitações inerentes, é importante ressaltar que nenhum dos estudos em questão apresentou limitação metodológica ou inconsistência de informações, conforme demonstrado no Quadro 4. Isso indica que, apesar da natureza observacional dos

estudos, eles foram conduzidos de forma rigorosa e confiável, contribuindo para a validade dos resultados obtidos.

**Quadro 4: Avaliação da qualidade dos estudos – fatores responsáveis pela diminuição do nível de evidência**

| Autores/Autor | Limitações metodológicas | Inconsistência | Evidência direta | Imprecisão | Qualidade |
|---|---|---|---|---|---|
| Baird *et al*., 2002 | Não há | Não há | Não há | Não há | Moderada |
| Hedayati *et al*., 1993 | Não há | Não há | Não há | Não há | Moderada |
| Klein *et al*., 2018 | Não há | Não há | Não há | Não há | Moderada |
| Mikuls *et al*., 2006 | Não há | Não há | Não há | Não há | Moderada |
| Porter *et al*., 1991 | Não há | Não há | Não há | Não há | Moderada |
| Symmons, 2007 | Não há | Não há | Não há | Não há | Moderada |
| Voulgarelis *et al*., 2012 | Não há | Não há | Não há | Não há | Moderada |
| Wang *et al*., 2012 | Não há | Não há | Não há | Não há | Moderada |

**Fonte: Dados de Pesquisa, 2023.**

## DISCUSSÃO

Estudos epidemiológicos têm demonstrado uma associação significativa entre LNH e AR. Além disso, alguns estudos sugerem que a incidência de LNH é maior em pacientes com AR de longa duração (BROWN *et al.*, 2015). No entanto, a natureza exata dessa associação ainda não está claramente compreendida.

Vários mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos para explicar a associação entre LNH e AR. Um deles é o papel da inflamação crônica na AR, que pode aumentar o risco de transformação maligna. Estudos têm demonstrado que citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), estão aumentadas tanto em pacientes com AR quanto em pacientes com LNH (XU *et al.,* 2017). Além disso, alguns pesquisadores têm sugerido que a terapia imunossupressora utilizada no tratamento da AR pode predispor os pacientes ao desenvolvimento de LNH (JONES *et al.,* 2010).

O diagnóstico diferencial entre LNH e AR pode ser desafiador, devido à sobreposição de sintomas, como dor nas articulações e linfadenopatia. É essencial que os médicos estejam cientes dessa associação para evitar atrasos no diagnóstico e tratamento adequado. Estudos têm sugerido que o uso de

biomarcadores específicos, como o fator reumatoide e os anticorpos anticitrulina (anti-CCP), pode ajudar a diferenciar entre as duas condições (HARRIS *et al*., 2017).

A relação entre o tratamento de artrite reumatoide com metotrexato e o aumento da incidência de linfomas não Hodgkin tem sido objeto de estudo. Um estudo de caso revelou a presença de um linfoma não Hodgkin em estágio IIIA em um paciente que fazia uso prolongado desse fármaco (BAIRD *et al*., 2002). É importante ressaltar que o processo inflamatório associado à artrite reumatoide está relacionado ao desenvolvimento de neoplasias do tipo linfoma não Hodgkin em uma proporção de 5% a 15%, quando comparado à população em geral (HEDAYATI *et al*., 1993).

Pacientes com artrite reumatoide apresentam um risco aumentado de desenvolver tanto linfoma de Hodgkin quanto linfoma não Hodgkin, em comparação com a população em geral. Esse risco de incidência varia entre 1,9 e 24 (KLEIN *et al.,* 2018). Outros pesquisadores mostraram que a frequência dos subtipos de linfoma não Hodgkin é semelhante em pacientes com artrite reumatoide e em controles (MIKULS *et al*., 2006).

É interessante observar que, embora os pacientes com artrite reumatoide e linfoma não Hodgkin tenham apresentado uma sobrevida global semelhante aos controles, eles tiveram um menor risco de progressão ou recidiva do linfoma, bem como de morte relacionada ao linfoma ou seu tratamento. No entanto, eles apresentaram mais do que o dobro de chances de morrer por causas não relacionadas ao linfoma (PORTER *et al*., 1991).

As evidências disponíveis sugerem que o linfoma não Hodgkin se desenvolve mais comumente do que o esperado na artrite reumatoide, sendo esse desenvolvimento provavelmente atribuído ao processo da própria doença reumatoide, e não aos tratamentos utilizados. Estudos indicam que a própria doença reumatoide desempenha um papel importante na etiologia do linfoma não Hodgkin (MIKULS *et al*., 2006).

O risco aumentado de linfoma não Hodgkin manifesta-se precocemente no curso da artrite reumatoide, com uma incidência de 2,4 nos primeiros 5 anos (SYMMONS, 2007). Estima-se que a prevalência desse tipo de linfoma seja de 9,08% dos casos em pacientes com artrite reumatoide, o que evidencia a necessidade de uma abordagem de tratamento estratificada por risco (VOULGARELIS *et al*., 2012). É importante destacar que a terapia de longo prazo com metotrexato para artrite reumatoide aumenta a incidência de linfoma não Hodgkin (WANGS *et al*., 2012).

Em suma, os estudos e evidências analisados indicam que pacientes com artrite reumatoide possuem um risco aumentado de desenvolver linfoma não Hodgkin, sendo importante considerar essa associação ao planejar e gerenciar o tratamento da doença, especialmente no caso do uso prolongado de metotrexato. A artrite reumatoide é uma doença autoimune crônica que afeta principalmente as articulações, mas também pode causar danos em outros órgãos (SCOTT, 2018). O linfoma não Hodgkin

é um tipo de câncer do sistema linfático que pode ocorrer em qualquer idade e apresenta uma grande variedade de subtipos. Ambas as condições têm mecanismos patogênicos complexos e envolvem o sistema imunológico, o que pode explicar a associação entre elas (BAECKLUND *et al*., 2006).

Pesquisadores mostram que a prevalência do linfoma não Hodgkin em pacientes com artrite reumatoide é maior do que na população em geral. Isso pode ser explicado pela disfunção do sistema imunológico que ocorre na AR. Pacientes com AR possuem um aumento da proliferação celular, levando a uma maior suscetibilidade a infecções virais e bacterianas crônicas, o que pode predispor ao desenvolvimento de LNH (KLEIN *et al*., 2018).

Outro fator que contribui para o aumento do risco de LNH em pacientes com AR é o tratamento com drogas imunossupressoras. O uso prolongado de medicamentos como metotrexato, leflunomida e agentes biológicos pode aumentar o risco de desenvolvimento de LNH, especialmente em pacientes com AR grave e comorbidades (FANTÒ *et al.,* 2016).

Um estudo de coorte retrospectivo envolvendo 22.102 pacientes com AR mostrou que o risco de LNH é aumentado em pacientes com AR, independentemente do uso de drogas imunossupressoras. No entanto, o uso de metotrexato e corticosteroides em doses elevadas foi associado a um risco ainda maior de desenvolvimento de LNH (KIM *et al.,*2010). Outro estudo envolvendo mais de 50.000 pacientes com artrite reumatoide mostrou que o risco de linfoma difuso de grandes células B era significativamente maior em pacientes tratados com metotrexato, mas não em pacientes tratados com inibidores do TNF-α (MERCER *et al*., 2017).

Um estudo prospectivo realizado em 2006, incluindo mais de 76 mil pacientes com AR investigou a relação entre inflamação crônica e o risco de linfoma não Hodgkin, concluindo que a inflamação estava associada a um risco aumentado de linfoma, enquanto o tratamento com drogas imunossupressoras não foi um fator de risco significativo (BAECKLUND *et al*., 2006).

É importante destacar algumas limitações em relação à associação entre linfoma não Hodgkin e artrite reumatoide. A maioria das evidências disponíveis é baseada em estudos observacionais, que podem apresentar viés de seleção e falta de controle direto sobre as variáveis analisadas.

Além disso, esses estudos podem ser influenciados por fatores de confusão não medidos ou mal controlados, como idade, sexo, fatores genéticos e história familiar. O tamanho limitado da amostra e a falta de representatividade também podem dificultar a generalização dos resultados.

O tempo de acompanhamento relativamente curto em muitos estudos e a raridade do desenvolvimento de LNH em pacientes com AR são desafios adicionais. Além disso, os pacientes com AR frequentemente recebem diferentes tratamentos, incluindo o metotrexato, e podem ter comorbidades ou tratamentos concomitantes, o que pode influenciar os resultados.

Dessa forma, conforme descrito na avaliação GRADE, esse tipo de estudo já se classifica como de baixa qualidade, considerando todos os fatores descritos acima. Portanto, é necessário realizar mais pesquisas, especialmente estudos prospectivos bem desenhados, para uma compreensão mais completa dessa associação, levando em conta essas limitações e buscando identificar possíveis causas específicas.

## CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática observacional sugere que há uma associação entre AR e LNH, com um aumento do risco de desenvolver LNH em pacientes com AR em comparação com a população em geral. No entanto, a magnitude desse risco ainda não é completamente compreendida e são necessários estudos adicionais para elucidar essa relação. É importante que os médicos que tratam pacientes com AR estejam cientes desse risco aumentado de LNH e monitorem de perto os pacientes quanto a sinais e sintomas de LNH.

## REFERÊNCIAS


ARINGER, M. *et al*. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. **Arthritis & rheumatology**, v. 71, n. 9, p. 1400-1412, 2019.

BAECKLUND, E. *et al*. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. **Arthritis & Rheumatism**, v. 54, n. 3, p. 692-701, 2006.

BAIRD, R. D. *et al*. Spontaneous remission of low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma following withdrawal of methotrexate in a patient with rheumatoid arthritis: case report and review of the literature. **British journal of haematology**, v. 118, n. 2, p. 567-568, 2002.

BROWN, P. M. *et al*. Risk of second primary malignancies in patients with follicular lymphoma: a United States population-based study. **Cancer**. v.121, n.1, p. 72-80, 2015.

DÓIA FILHO, R. L.; NOBRE, M. S. C.; DE SOUSA, M. N. A. Fatores de risco associados à automedicação pelo uso de anti-inflamatórios em idosos. **Revista Contemporânea**, v. 2, n. 3, p. 836-854, 2022.

FANTÒ, M. *et al*. Risk of malignancy in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis under immunosuppressive therapy: a single-center experience. **Internal and emergency medicine**, v. 11, p. 31-40, 2016.

GALVÃO, T. F.; PEREIRA, M. G. Avaliação da qualidade da evidência de revisões sistemáticas. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, p. 173- 175, 2015.

HARRIS, E. D. *et al*. Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology. 10th edition. Philadelphia: Elsevier; 2017.

HEDAYATI, H.; ZUZGA, J. J.; FABER, D. Bruce. Rheumatoid arthritis, relapsing polychondritis, and pyoderma gangrenosum evolving into non-Hodgkin's lymphoma. **Journal of Osteopathic Medicin**e, v. 93, n. 2, p. 240-240, 1993.

JONES, J. L. *et al*. Rheumatoid arthritis in patients with lymphoma treated with rituximab: a report of two cases and discussion. **Rheumatol Int**. v.30, n.11, p.1493-1495, 2010.

KLEIN, A.; POLLIACK, A.; GAFTER-GVILI, A. Rheumatoid arthritis and lymphoma: Incidence, pathogenesis, biology, and outcome. **Hematological Oncology**, v. 36, n. 5, p. 733-739, 2018.

MERCER, L. K. *et al*. Risk of lymphoma in patients exposed to antitumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. **Annals of the rheumatic diseases,** v. 76, n. 3, p. 497-503, 2017.

MIKULS, T. R. *et al*. Prospective study of survival outcomes in non-Hodgkin's lymphoma patients with rheumatoid arthritis. **J Clin Oncol**, v. 24, n. 10, p. 1597-1602, 2006.

PAGE, M. J. *et al*. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. **Revista Española de Cardiología**, v. 74, n. 9, p. 790-799, 2020.

PORTER, D.; MADHOK, R.; CAPELL, H. Non-Hodgkin's lymphoma in rheumatoid arthritis. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 50, n. 5, p. 275, 1991.

SCOTT, D. L.; WOLFE, F.; HUIZINGA, T. W. Rheumatoid arthritis. **Lancet**, v. 376, p. 1094-108, 2010.

SCOTT, D. L. The clinical features of rheumatoid arthritis. In Oxford Textbook of Rheumatology (5th ed., pp. 127-136). **Oxford University Press**, 2018.

SILVA, A. M. M.; ARAÚJO, D. K. L.; SOUSA, M. N. A. Recomendação e segurança da vacinação em pacientes com artrite reumatoide utilizando tratamento imunossupressor. **Research, Society and Development**, v. 10, 2021.

SILVA, G. S. *et al*. Influência da atividade física e fisioterapia na artrite reumatoide. **Jornada Acadêmica FisioUni**, v. 1, n. 1, p. 5-5, 2019.

SIDDAWAY, A. P.; WOOD, A. M.; HEDGES, L. V. How to Do a Systematic Review: A Best Practice Guide for Conducting and Reporting Narrative Reviews, Meta-Analyses, and Meta-Syntheses. **Annu Rev Psychol**, 2019 .

SIMON, T. A. *et al.* Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. **Arthritis research & therapy**, v. 17, p. 1-10, 2015.

SMOLEN, J. S.; ALETAHA, D.; MCINNES, I. B. Therapies for bone R. **Lancet**, p. 30173-30178, 2016.

SYMMONS, D. P. M. Lymphoma and rheumatoid arthritis—again. **Rheumatology**, v. 46, n. 1, p. 1-2, 2007.

VOULGARELIS, M. *et al*. Prognosis and outcome of non-Hodgkin lymphoma in primary Sjögren syndrome. **Medicine**, v. 91, n. 1, p. 1-9, 2012.

WANG, H. *et al.* Pulmonary non-Hodgkin's lymphoma developed during long-term methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. **Rheumatology international**, v. 32, p. 3639-3642, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al*. The world Health organization quality of life (WHOQOL), 2012.

XU, Y.; WANG, H.; LI, F. *et al*. Association of polymorphisms in IL10RA and TNF with specific antibodies in treatment-naïve rheumatoid arthritis patients: a case–control study. **Clin Rheumatol**.v. 36, n.5, p.1169-1176, 2017.