

Análise da Incidência e das Relações entre as Principais Doenças Reumatológicas em Pacientes com Câncer de Mama: Uma Revisão Integrativa

Analysis of the Incidence and Relationships between the Main Rheumatological Diseases in Patients with Breast Cancer: An Integrative Review

DOI:10.34119/bjhrv4n2-218

Recebimento dos originais: 29/02/2021

Aceitação para publicação: 29/03/2021

Camila Adrielle Santos Cunha

Graduanda em Medicina

Universidade de Rio Verde (UNIRV), Campus Rio Verde

Endereço: Rua U-04, quadra 11 lotes 02 a 09, setor Universitário-Rio Verde, Goiás(GO)

E-mail: camscunha@gmail.com

Ana Luiza Rabelo de Castro

Graduanda em Medicina

Universidade de Rio Verde (UNIRV), Campus Rio Verde

Endereço: Rua U-04, quadra 11 lotes 02 a 09, setor universitário-Rio Verde, Goiás(GO)

E-mail: analuizarab@gmail.com

Ermônio Ernani Estanislau Oliveira

Graduando em Medicina

Universidade de Rio Verde (UNIRV), Campus Rio Verde

Endereço: Rua 5, quadra 9 lote 1, setor Conjunto Morada do Sol - Rio Verde, Goiás (GO)

E-mail: rmonioernani@gmail.com

Júlia Gonçalves dos Santos

Graduanda em Medicina

Universidade de Rio Verde (UNIRV), Campus Rio verde

Endereço: Rua Luzia Seabra, número 263, quadra Q lote 8, bairro Eldorado- Rio Verde, Goiás (GO)

E-mail: juliagsantos12@gmail.com

Marília Davoli Abella Goulart

Médica, Oncologista Clínica, Pós-graduação/ especialização, Responsável Técnica pelo setor de Oncologia do Hospital Unimed Rio Verde e Professora da Universidade de Rio Verde

Endereço: Rua RG 21 S/N, Condomínio Villa Capri - Casa 2, Gameleira II -Rio Verde, Goiás (GO)

E-mail: marilia.davoli@uol.com.br

RESUMO

Introdução: As doenças reumatológicas e o câncer de mama compartilham a patogênese influenciada pela desregulação imunológica que desencadeiam uma inflamação crônica,

sendo importante estabelecer uma relação entre ambas doenças devido à alta morbimortalidade que possuem quando acometidas simultaneamente. **Objetivo:** Estabelecer a incidência e as principais relações entre as doenças reumatológicas e o câncer de mama. **Método:** Consiste em uma revisão integrativa da literatura, realizado a partir de artigos publicados entre os anos de 2009 a 2020, por meio de uma busca eletrônica nas bases de dados: LILACS, SciELO e PubMed. **Resultados:** Foram selecionados 10 artigos de acordo com os critérios de elegibilidade. Em quatro artigos selecionados para a pesquisa, as doenças autoimunes mais comuns encontradas nos pacientes com câncer de mama foram: artrite reumatoide, síndrome de sjogren e lúpus eritematoso sistêmico. Em dois estudos a síndrome de sjogren foi a doença autoimune mais comum e em três estudos, a artrite reumatóide foi a patologia mais frequente. Estudos revisados apontaram que pacientes do sexo feminino com câncer de mama apresentam menor risco de apresentar lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide e síndrome de sjogren quando comparadas às do sexo feminino sem câncer de mama, além de não haver uma relação específica entre o câncer de mama e o lúpus eritematoso sistêmico. **Conclusão:** Pacientes com doenças autoimunes apresentam menor risco de câncer de mama; sendo a artrite reumatoide, a síndrome de sjogren e o lúpus eritematoso sistêmico, as doenças reumatológicas mais frequentes em mulheres com neoplasia de mama.

Palavras-Chave: Doenças Reumáticas, Lúpus Eritematoso Sistêmico, Síndrome de Sjogren, Artrite Reumatoide, Câncer de Mama.

ABSTRACT

Introduction: Rheumatological diseases and breast cancer are pathogenesis influenced by immune dysregulation and provide chronic inflammation. It is important to establish a relationship between both diseases because they have high morbidity and mortality when simultaneously affected. **Objective:** To establish the incidence and the relationship between rheumatological diseases and breast cancer. **Method:** It consists of an integrative literature review, and the articles that were included were published between 2009 and 2020. We an electronic search in the databases: LILACS, SciELO and PubMed. **Results:** According to the eligibility criteria, 10 articles were selected. In four articles selected for the research, the most common autoimmune diseases found in patients with breast cancer were: rheumatoid arthritis, sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus. In two studies, sjogren's syndrome was the most common autoimmune disease and in three studies, rheumatoid arthritis was the most common pathology. Revised studies pointed out that female patients with breast cancer have a lower risk of presenting systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and sjogren's syndrome when compared to female patients without breast cancer, and had not a specific relationship between breast cancer. and systemic lupus erythematosus. **Conclusion:** Patients with autoimmune diseases have a lower risk of breast cancer; and rheumatoid arthritis, sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus, are the most frequent rheumatological diseases in this patients.

Keywords: Rheumatic Diseases, Systemic Lupus Erythematosus, Sjogren's Syndrome, Rheumatoid Arthritis, Breast Cancer.

1 INTRODUÇÃO

A neoplasia de mama e as doenças autoimunes configuram duas importantes patologias comumente encontradas em mulheres. O câncer de mama (CM) é a malignidade mais frequente encontrada no sexo feminino e o segundo principal motivo de morte em americanas ^{1,2}. Em 2018 segundo a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer da Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer de mama foi a neoplasia, excluindo o câncer de pele não melanoma, com maior taxa de incidência por idade padronizada no sexo feminino em 156 países, entre eles o Brasil, o Canadá e o Japão com taxas padronizadas pela idade de 62.9, 83.8 e 57.6 novos casos a cada 100.000 mulheres em todas as faixas etárias, respectivamente. Ainda segundo a agência nesse mesmo ano, o câncer de mama foi a neoplasia, excluindo o câncer de pele não melanoma, que causou o maior número de mortes em mulheres de todas as faixas etárias observadas em 107 países, entre eles o Brasil com um total de 18 442 vítimas ³. No Brasil, para o ano de 2040 foram estimados 47.498 novos casos, o que representa um incremento de 55,5% em relação aos dados de 2018 ⁴. Tornando-se evidente, portanto, o impacto do câncer de mama no Brasil e no mundo.

Já as doenças autoimunes possuem incidência aproximada de 8%, sendo 78% em pacientes do sexo feminino e representa causa significativa de morbidade, custos com cuidados de saúde e incapacidade crônica ^{5,6}. Elas incluem Artrite Reumatoide (AR), Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Síndrome de Sjogren (SS), Dermatomiosite (DM) e Poliomiosite (PM).

Segundo Sunar et al. ⁷, os fatores de riscos conhecidos que predispõe o CM como, síndromes tumorais, inclusive mutações BRCA1/BRCA2, história familiar, história de hiperplasia atípica em biópsia, menarca precoce, correspondem apenas 45-55% dos casos. Em relação as expressões dos receptores de estrogênio (RE), receptores de progesterona (RP) e do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2), o CM têm apresentações heterogêneas e cerca de 70% deles são positivos para o RE ^{8,1}.

As doenças autoimunes e o câncer compartilham a patogênese influenciada pela desregulação imunológica - citocinas e quimiocinas - que desencadeiam uma inflamação crônica, resultando em lesão de órgãos e déficit na resposta às infecções ⁵. As doenças autoimunes estão associadas ao processo de ativação dos linfócitos T e B autorreativos e a liberação de quimiocinas e citocinas que podem aumentar o risco para o desenvolvimento de neoplasias ⁹. Essas citocinas podem desempenhar um papel na formação de tumores de maneira direta através das células tumorais promovendo ou

inibindo seu crescimento ou de forma indireta, gerando processo inflamatório e afetando a angiogênese¹⁰. Portanto, é importante estabelecer uma relação entre ambas doenças devido à alta morbimortalidade que possuem, destacando-se no sexo feminino. Além disso, conhecer a relação entre as doenças reumatológicas e a neoplasia mamária é relevante, pois afeta diretamente a prevenção, o rastreamento, o diagnóstico e o tratamento precoce do câncer e manejo adequado das doenças autoimunes. Diante do exposto, o objetivo deste estudo de revisão, foi investigar a incidência de doenças reumatológicas, principalmente a Artrite Reumatoide (AR), o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) e a Síndrome de Sjogren (SS), em pacientes com câncer de mama, e estabelecer suas principais relações, com base na literatura analisada.

2 METODOLOGIA

O método utilizado para o presente estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura. Para realizar a revisão foram seguidos os seguintes passos: definição do tema, seleção da questão norteadora, definição dos critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão), definição das informações relevantes dos estudos, avaliação dos achados, interpretação e síntese das informações encontradas.

O estudo foi guiado por perguntas norteadoras como: “Existe relação entre a incidência de doenças reumatológicas e o câncer de mama? ”; “Quais as principais associações entre ambas doenças? ”; e “Quais as principais doenças reumatológicas em pacientes com câncer de mama? ”. Os artigos foram selecionados a partir de uma busca eletrônica nas bases de dados LILACS/BVS Saúde, SciELO e PubMed/MEDLINE, por meio dos descritores DeCS na língua portuguesa, sendo estes: “Doenças Reumáticas”, “Lúpus Eritematoso Sistêmico”, “Síndrome de Sjogren”, e “Artrite Reumatoide” e seus correspondentes na língua inglesa, correlacionados individualmente com “Breast Cancer”, empregando-se para isso os conectores booleanos “AND” e “OR”.

Os critérios de inclusão definidos previamente para a presente revisão, foram: artigos originais, publicações entre os anos de 2009 a 2020 e estudos de base populacional, contendo dados da população estudada, as principais doenças, e/ou sinais e sintomas de origem reumatológica, nos pacientes com câncer de mama. Além disso, a análise para a inclusão dos artigos foi feita primeiramente com base nos títulos e posteriormente com base nos resumos dos respectivos artigos. Os casos de dúvida quanto aos critérios de elegibilidade, foram analisados por um segundo revisor especialista no assunto. Foram critérios de exclusão, relatos de casos e os artigos que tinham como foco

principal o tratamento de doenças reumatológicas relacionando com a incidência de câncer de mama e artigos relacionando a incidência de doenças reumatológicas com o câncer de mama associado à prótese de silicone, além de artigos que abordavam outros tipos de câncer.

Os artigos selecionados, foram traduzidos para língua portuguesa quando necessário. Portanto, foram selecionados 3 artigos na base de dados PUBMED e 7 artigos na base de dados LILACS/ BVS Saúde, e nenhum artigo da SciELO atendeu aos critérios de elegibilidade. Posteriormente foi realizada a leitura e análise a respeito da incidência de doenças reumatológicas em pacientes com câncer de mama. E por fim, os estudos de base populacional foram descritos em uma tabela comparativa, de acordo com autor/ano, métodos, objetivos e observação dos principais achados das doenças e/ou sinais e sintomas de origem reumatológica nos pacientes com câncer de mama.

3 RESULTADOS

A presente revisão foi composta por 10 artigos. Todos artigos selecionados foram publicados integralmente em língua inglesa entre os anos de 2009 a 2020. No Quadro 1, encontram-se as informações detalhadas sobre cada artigo. Cerca de 7 estudos abordam o aspecto geral e impacto do risco de doenças autoimunes em pacientes com câncer de mama e 3 estudos descrevem mais especificamente a relação entre a incidência de lúpus eritematoso sistêmico (LES), em pacientes com câncer de mama. Além disso, quatro artigos levaram em consideração o status do receptor de estrogênio (RE), para análise de seus estudos ^{8,6,1,7}.

Todos os estudos levaram em consideração o sexo feminino, o estágio e o diagnóstico de doenças autoimunes e câncer de mama além de outros dados demográficos. Em quatro artigos selecionados para a presente pesquisa, as três doenças autoimunes mais comuns encontradas nos pacientes analisados com câncer de mama foram: Artrite Reumatoide (AR), Síndrome de Sjogren (SS) e Lúpus eritematoso sistêmico (LES) ^{11,5,1,7}. Em dois estudos ^{5,11} a SS foi a doença autoimune mais comum nos pacientes analisados, porém em outros três a AR foi a patologia mais frequente ^{1,7,2}.

Pacientes com LES possuem menor risco de desenvolver CM quando comparadas com a população em geral. Porém, pacientes com LES podem ter um risco ainda que reduzido de casos de CM RE negativo ^{8,1}. Entretanto, Khaliq et al ¹², sugere que o risco de câncer de mama entre mulheres com LES não é menor que o risco de câncer de mama na população em geral, e também é provável que isso ocorra em mulheres mais jovens. E

por fim, Rezaieyazdi et al ¹³, sugere que não há associação direta entre o LES e o risco de incidência de câncer de mama. Portanto, a relação específica entre LES e neoplasia de mama é bastante variável, sugerindo fortemente que não há nenhuma relação ou que há risco diminuído.

Chen H.H et al ¹¹, observou que pacientes do sexo feminino com câncer de mama apresentaram menor risco de LES, AR e SS quando comparadas às do sexo feminino sem câncer de mama. E já Gadalla et al ¹, forneceu evidências para um risco diminuído de CM em mulheres mais velhas com AR especificamente. Ademais, Wadstrom et al ¹⁴, concluiu que a redução do número de casos de CM em pacientes com AR já ocorre antes do diagnóstico de AR.

Quadro 1. Descrição dos artigos analisados

Autor/ Ano	Método	Objetivos	Principais achados
Gadalla et al., 2009. ¹	Estudo de caso-controle de base populacional utilizando o banco de dados vinculado a Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (SEER).	Avaliar associação entre o diagnóstico de doenças reumáticas autoimunes sistêmicas (SARD) e o risco de CM em geral e ao status de RE do tumor.	AR foi inversamente associada ao risco de CM positivo e negativo para RE (OR* = 0,83, IC95% ⁺ = 0,78-0,89 e OR = 0,90, IC95% = 0,80-1,03); LES foi inversamente associado a tumores RE negativos (OR = 0,50, IC95% = 0,27 - 0,95).
Tarhan et al., 2019. ²	Foram analisados retrospectivamente 128 pacientes com CM sem metástase óssea ou diagnóstico prévio de qualquer doença reumática inflamatória.	Investigar o espectro de sintomas e doenças reumáticas em desenvolvimento em pacientes com CM sem diagnóstico prévio de qualquer doença reumática inflamatória.	41 pacientes (32,03%), com CM, desenvolveu doença reumática inflamatória, sendo a AR a patologia mais frequente.
Chen, C.C et al., 2019. ⁵	Estudo de coorte retrospectivo, que comparou a incidência de infecção de 174 pacientes com CM com uma doença autoimune, incluindo SS, AR e LES, além de 4429 pacientes sem doença autoimune.	Avaliar a incidência de infecção em pacientes com CM, tendo ou não doença autoimune importante.	Pacientes com CM com doença autoimune apresentaram uma maior taxa de incidência de infecção (TIR ^{&} : 2,62) do que as pacientes sem doença autoimune.
Criscitiello et al., 2016. ⁶	Revisão de prontuários médicos de pacientes com diagnóstico de doenças autoimunes em uma população de 17.153 casos.	Analisar o impacto de uma doença autoimune com concomitante desfecho de pacientes com CM precoce.	Foram identificados 279 pacientes (1,62%) com CM precoce e doenças autoimunes concomitantes. 67,8% dos pacientes apresentavam RE positivo / HER2 negativo, 27 (9,7%) pacientes apresentaram CM

			RE positivo / HER2 positivo, 14 (5%) apresentaram HER2 positivo / RE e RP negativo e 26 (8,2%) tiveram um CM triplo negativo.
Sunar et al., 2019. ⁷	Foram avaliadas retrospectivamente 3.744 pacientes do sexo feminino com CM seguidas na Faculdade de Medicina da Universidade Hacettepe e Departamento de Oncologia Médica.	Investigar a prevalência de doenças reumáticas sistêmicas (SRDs) em pacientes com CM e identificar as características clínico-patológicas dessas pacientes.	68 pacientes (1,81%) tiveram diagnóstico de SRD. Destes, 33 (48,6%) apresentavam AR, 4 (5,8%) apresentavam SS, 4 (5,8%) apresentavam LES. A positividade do RE / RP foi mais comum entre os pacientes com SRD.
Chan et al., 2018. ⁸	Estudo multicêntrico em que se analisou 10 coortes.	Fornecer uma breve análise do status dos receptores dos cânceres de mama que se desenvolveram em uma coorte de LES.	Dos 131 pacientes com LES com CM, 63 destes possuíam informações sobre o status de RE, RP e/ou HER2. Dos 63 pacientes, 53 tinham informações sobre o status RE e/ou RP (destes 36 eram RE positivos) e 36 possuíam informações sobre o status HER2 (destes, 26 tinham informações completas sobre os três receptores).
Chen, H.H et al., 2019. ¹¹	Estudo de coorte de base populacional. Utilizando os registros do Banco de Dados de Pesquisa de Seguro Nacional de Saúde de Taiwan.	Avaliar os riscos de doenças autoimunes principais (MAD), incluindo LES, AR, SS e DMtis / PM em mulheres com CM.	Entre as pacientes com CM do sexo feminino, a taxa de incidência de LES foi de 2,3 por 100.000 mulheres anos, a taxa de incidência de AR foi de 19,3 por 100.000 mulheres anos, a taxa de incidência de SS foi de 20,5 por 100.000 mulheres anos e a taxa de incidência de DMtis / PM foi 2,3 por 100.000 mulheres anos.
Khaliq et al., 2015. ¹²	Comparou-se a incidência de CM, entre mulheres com e sem diagnóstico de LES em um estudo populacional de beneficiários do Medicare. Foi utilizado uma amostra de 20% para criar uma coorte de 3.670.138 mulheres.	Superar as limitações de estudos anteriores (número de casos, desenho de estudo, e apuração) através da estimativa de incidência de CM e a taxa de risco entre mulheres com e sem LES.	Risco de CM em mulheres com LES não é menor do que em mulheres sem LES. O risco absoluto ajustado à idade para CM em mulheres com LES foi de 2,23 (IC95% 1,94-2,55) e 2,14 (IC95% 1,96-2,34) nos controles por 100 mulheres.
Rezaieyazdi et al., 2018. ¹³	Foi realizada uma metanálise. Com um total de 18 estudos elegíveis, incluindo 110.720 pacientes com LES.	Investigar uma associação mais sutil entre o LES e o risco de CM, essa metanálise foi realizada para derivar uma conclusão mais abrangente.	Demonstra que não há associação significativa entre o LES e o risco de incidência de CM (SIRs [§] = 1,012 (IC95%, 0,797-1,284).
Wadström et al., 2020. ¹⁴	A partir de registros nacionais suecos, foi	Examinar o risco de incidência do CM em	Em mulheres com AR teve o risco de CM reduzido (HR [#]

	<p>analisado o risco de CM em mulheres com AR usando coorte e foi examinado o risco de AR em mulheres com histórico de CM, usando um caso controle.</p>	<p>mulheres com AR, e o risco de AR em mulheres com histórico de CM, levando em conta o tratamento anti-hormonal para CM.</p>	<p>= 0,80, IC95% 0,68 a 0,93) e em mulheres com histórico de CM também teve o risco de AR reduzido (OR = 0,87, IC95% 0,79 a 0,95).</p>
--	---	---	--

Legenda: * Odds ratio; + Intervalo de confiança de 95%; & Taxa de incidência; § Taxa de incidência padronizada; # Hazard ratio.

4 DISCUSSÃO

O câncer de mama é a neoplasia comumente diagnosticada no sexo feminino mundialmente. Existem poucos dados precisos a respeito do CM e doenças autoimunes relatados na literatura ⁵. Mas, o que se sabe é que de fato a simultaneidade entre doenças autoimunes e CM precoce leva a pior taxa de sobrevivência ⁶. As doenças autoimunes sistêmicas (SARDs) também atingem principalmente mulheres, dentre elas destacam-se a AR, o LES e a SS. A ativação de linfócitos B e T auto reativos associados a citocinas e quimiocinas inflamatórias, tem significante relevância na patogênese das SARDs e das neoplasias, pois levam ao processo inflamatório, angiogênese direta, proliferação, apoptose e invasão de células que podem modificar o risco para câncer ^{1,7}.

As doenças autoimunes mais comuns encontradas em pacientes com CM foram: AR, LES e SS ^{11,5,1,7}. Porém a patologia mais frequente foi a AR ^{1,7,2}, seguida da SS ^{5,11}. Essa maior frequência de doenças reumáticas, sobretudo a AR pode ser justificada pelas vias genéticas comuns compartilhadas entre a autoimunidade e a malignidade. Entretanto, os fármacos utilizados no tratamento do CM também podem contribuir para essa sobreposição entre as SARDs e a neoplasia de mama, pois os pacientes podem apresentar neuropatia (devido ao processo de quimioterapia) e síndromes paraneoplásicas. Além disso, o estágio do CM e a histopatologia podem afetar os sinais e/ou sintomas ².

Por outro lado, apesar de frequentemente haver essa sobreposição entre a autoimunidade e a malignidade Chen HH et al ¹¹ em seu estudo de coorte, avaliou os riscos das principais SARDs (incluindo AR, LES e SS) em mulheres com CM. Um total de 54.311 mulheres com câncer de mama e 217.244 mulheres sem câncer de mama foram selecionadas neste estudo. Para o LES, as taxas de incidência foram de 2,3 (grupo de câncer de mama) vs. 10,0 (grupo de controle) por 100.000 mulheres / ano; para taxas de AR foram 19,3 (grupo de câncer de mama) vs. 42,7 (grupo de controle) por 100.000 mulheres / ano; e para as taxas de SS foram 20,5 (grupo de câncer de mama) vs. 38,2 (grupo controle) por 100.000 mulheres / ano. Após o ajuste para possíveis fatores de confusão, as taxas de risco (intervalos de confiança de 95%) entre pacientes com câncer

de mama e grupo controle foram de 0,04 (0,01 a 0,24) para o LES; 0,03 (0,02-0,04) para AR; e 0,21 (0,09-0,48) para SS. Observando, portanto, que mulheres com câncer de mama apresentaram menor risco de LES, AR e SS quando comparadas ao grupo sem CM.

Wadström et al ¹⁴ examinou o risco de CM em mulheres com AR e o risco de AR em mulheres com CM. Foi relatado uma diminuição do risco de CM em pacientes com AR (OR = 0,80, IC 95% 0,68 a 0,93) e uma redução semelhante no risco de AR em mulheres com história de CM (OR = 0,87, IC 95% 0,79 a 0,95). No entanto, não foi observado evidências suficientes e plausíveis que justifiquem essa redução no risco descrito, não conseguindo ao final explicar a procedência dessa associação.

O LES por sua vez, é uma doença autoimune inflamatória, que pode cursar com acometimento de vários órgãos e/ou sistemas, produzindo dessa forma manifestações clínicas heterogêneas. Comparando-se com a população em geral, os pacientes com LES apresentam risco aumentado para desenvolver determinadas neoplasias especialmente, linfoma não-Hodgkin, câncer de pulmão, fígado, colo do útero e vagina. Entretanto, em relação ao câncer de mama, existem controvérsias se de fato, existe um risco menor, aumentado ou mesmo, senão há nenhuma relação entre o risco de câncer de mama e o LES. Apesar de mais pesquisas apontarem para diminuição do risco de CM associado ao LES, o fato de se tratar de duas doenças de alta morbimortalidade, torna importante a avaliação da possibilidade de um reduzido aumento no risco, não devendo, portanto, ser uma questão negligenciada ¹³.

Muitos estudos ao avaliarem o CM versus LES, tiveram como limitações o pequeno número de casos, revisões clínicas retrospectivas ou coortes montadas a partir de centros especializados, pois muitos pacientes podem ser atendidos em clínicas não especializadas. Com base nisso, Kahliq et al ¹², realizou uma grande coorte de base populacional com 18.423 mulheres com LES a partir de dados do Medicare. O risco absoluto ajustado à idade para câncer de mama em mulheres com LES foi de 2,23 (IC95% 1,94-2,55) e 2,14 (IC95% 1,96-2,34) nos controles por 100 mulheres. A taxa total de incidência ajustada por idade e raça absoluta total foi de 1,04 (IC95% 0,90–1,21). Entre as mulheres com LES de “Outros” (hispânicos, americanos nativos e / ou asiáticos), o risco ajustado para a idade de câncer de mama foi de 2,44 por 100 mulheres (IC 95% 1,07–2,18) e a taxa de incidência ajustada para a idade foi de 1,52 (IC 95% 1,07-2,18). Concluindo ao final, que o risco de câncer de mama em mulheres com LES não era menor quando comparado a população em geral, alegando a possibilidade maior dessa associação em mulheres mais jovens.

Já uma metanálise realizada com 18 estudos totalizando, 110.720 pacientes portadores de LES sugere que não há associação direta entre o LES e o risco de incidência de câncer de mama (SRIS = 1,012 (IC 95%, 0,797-1,284). Os resultados produzidos nessa pesquisa, sugerem que as características clínico-patológicas das pacientes com LES podem não influenciar na suscetibilidade ao câncer de mama, em comparação com a população em geral ¹³.

Sob outra perspectiva, o status dos receptores de estrogênio (RE) tem significativa importância, devido sua relevância na aplicação clínica. Um estudo multicêntrico, forneceu uma observação dos RE dos cânceres de mama que se desenvolveram em uma coorte com LES. Aproximadamente 30% dos casos de CM são RE negativos e o CM triplo negativo acomete cerca de 15% dos casos de CM. Baseado nessa premissa, foi criada a hipótese de que a redução dos casos de CM no LES pode ser entendida devido diminuição dos casos negativos de RE. Porém, nesse mesmo estudo não houve diferença entre a positividade do RE em pacientes com câncer de mama e LES quando comparadas a população geral. Ademais, observou-se uma proporção maior (27%) de CM triplo negativo nos pacientes com LES ⁸. Já Gadalla et al ¹, comparou casos positivos e negativos de RE, para a AR o resultado foi inversamente associada ao risco de CM positivo e negativo para ER (OR = 0,83, IC 95% = 0,78-0,89 e OR = 0,90, IC95% = 0,80–1,03, respectivamente), enquanto o LES foi inversamente associado apenas a tumores RE negativos (OR = 0,50, IC95% = 0,27–0,95).

Ao final, apesar de ser levantadas várias hipóteses da possível relação ou não entre doenças reumáticas e neoplasia de mama, muitos estudos se tornam inconclusivos e divergentes um dos outros, devido às limitações metodológicas e falta de estudos adicionais necessários para esclarecer os mecanismos dessas doenças autoimunes em pacientes com câncer de mama. Outro fator limitante, é a inexistência de um serviço reumatológico que atue em conjunto com um serviço oncológico, o que gera dificuldades para análise de dados importantes como informações sobre o status de RE, RP e / ou HER2 da paciente, principalmente quando o tratamento da doença reumatológica não ocorre no mesmo centro do tratamento de câncer. No entanto, após o desenvolvimento da presente revisão verificou-se escassez de artigos abordando essa temática, em especial estudos brasileiros e estudos de caráter epidemiológico. Visto que, trata-se de duas doenças de suma importância principalmente no sexo feminino, ressalta-se notoriedade de tal associação.

5 CONCLUSÃO

A presente revisão, encontrou relação entre neoplasias e as doenças reumatológicas autoimunes analisadas. Porém em relação ao câncer de mama que é o objetivo de análise, os estudos parecem sugerir uma redução no risco de CM em pacientes com doenças autoimunes. Apesar disso, as doenças reumatológicas mais frequentes em mulheres com neoplasia de mama foi a artrite reumatoide, a síndrome de sjögren e o lúpus eritematoso sistêmico. Os autores ressaltam ainda a escassez de estudos epidemiológicos sobre tal associação e ainda não está claro o real risco de LES e o CM, apesar de mais estudos apontarem para uma redução no risco de incidência. Em detrimento dos achados, justifica-se maiores estudos sobre a temática abordada na presente revisão.

REFERÊNCIAS

1. Gadalla SM, Amr S, Langenberg P, Baumgarten M, Davidson WF, Schairer C, et al. Breast cancer risk in elderly women with systemic autoimmune rheumatic diseases: a population-based case-control study. *British Journal of Cancer* [Internet]. 2009 Feb 03 [cited 2020 Apr 4]; Epidemiology:817-821. DOI 10.1038/sj.bjc.6604906. Available from: <https://www.nature.com/articles/6604906#citeas>
2. Tarhan F, Keser G, Alacacioğlu A, Akar S. Rheumatological findings in patients with breast cancer. *European Journal of Breast Health* [Internet]. 2019 Dec 05 [cited 2020 Apr 4]; Original Article:55-60. DOI 10.5152/ejbh.2019.5128. Available from: <https://www.eurjbreasthealth.com/en/rheumatological-findings-in-patients-with-breast-cancer-13737>
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [22 Aug 2020].
4. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). *Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>, accessed [22 Aug 2020].
5. Chen CC, Ho WL, Chen HH, Sheu ML, Hsu CY, Chen JP. The association between infection incidence and autoimmune diseases in breast cancer patients after anti-cancer treatment. *Journal of Cancer* [Internet]. 2019 Jan 29 [cited 2020 Apr 3]; Research Paper:829-835. DOI 10.7150 / jca.27970. Available from: <http://www.jcancer.org/v10p0829.htm>
6. Criscitiello C, Bagnardi V, Esposito A, Gelao L, Santillo B, Viale G, et al. Impact of autoimmune diseases on outcome of patients with early breast cancer. *Oncotarget: Impact Journals, LLC* [Internet]. 2016 Jun 13 [cited 2020 Apr 3];7(32):51184-51192. DOI 10.18632/oncotarget.9966. Available from: <https://www.oncotarget.com/article/9966/>.
7. Sunar V, Ateş Ö, Korcalı Aslan A, Karakaş Y, Altundağ MK. The prevalence of systemic rheumatic diseases among breast cancer patients and Its relationship with survival. *Arch Rheumatol* [Internet]. 2018 Aug 16 [cited 2020 Apr 3];34(2):141-147. DOI: 10.5606/ArchRheumatol.2019.6803. Available from: <https://www.archivesofrheumatology.org/abstract/988>
8. Chan K, Clarke AE, Ramsey-Goldman R, Foulkes W, Tessier Cloutier B, Urowitz MB, et al. Breast cancer in systemic lupus erythematosus (SLE): receptor status and treatment. *Lupus: Sage Journals* [Internet]. 2017 Jun 08 [cited 2020 Apr 4];27(1):120-123. DOI 10.1177 / 0961203317713146. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0961203317713146?journalCode=lupa>
9. Chen HH, Lin CH, Chen DY, Chao WC, Chen YC, Hung WT, et al. Risk of major autoimmune diseases in female breast cancer patients: a nationwide, population-based

cohort study. PLoS One [Internet]. 2019 Sep 19 [cited 2020 Apr 4];14(9): e0222860. DOI: 10.1371/journal.pone.0222860. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0222860>

10. Khaliq W, Qayyum R, Clough J, Vaidya D, Wolff AC, Becker DM. Comparison of breast cancer risk in women with and without systemic lupus erythematosus in a Medicare population. Breast Cancer research and treatment [Internet]. 2015 May 10 [cited 2020 Apr 4];151(2):465-474. DOI: 10.1007/s10549-015-3412-5. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-015-3412-5#article-info>

11. Machado RIL, Sousa BA, Medeiros FEA. Incidence of neoplasms in the most prevalent autoimmune rheumatic diseases: a systematic review. Revista Brasileira de Reumatologia [Internet]. 2014 Apr [cited 2020 Aug 22]; 54(2):131-139. DOI <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.03.008>. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0482500414000412?via%3Dihub>

12. Salazar-Onfray F, López MN, Mendoza-Naranjo A. Paradoxical effects of cytokines in tumor immune surveillance and tumor immune escape. Elsevier journals. [Internet]. 2007 Apr [cited 2020 Aug 22]; 18 (1-2): 171-182. DOI <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2007.01.015>. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359610107000172?via%3Dihub>

13. Rezaieyazdi Z, Tabaei S, Ravanshad Y, Akhtari J, Mehrad-Majd H. No association between the risk of breast cancer and systemic lupus erythematosus: evidence from a meta-analysis. Clin Rheumatol [Internet]. 2018 Jan 2 [cited 2020 Apr 3];37(6):1511-1519. DOI: 10.1007/s10067-017-3950-9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10067-017-3950-9>

14. Wadström H, Pettersson A, Smedby KE, Askling J. Risk of breast cancer before and after rheumatoid arthritis, and the impact of hormonal factors. Annals of the Rheumatic Diseases [Internet]. 2020 Mar 11 [cited 2020 Apr 3]; Epidemiological science:581-586. DOI 10.1136/annrheumdis-2019-216756. Available from: <https://ard.bmj.com/content/79/5/581>