



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

RISCO DE CANCRO DA CABEÇA E PESCOÇO ASSOCIADO A MANIFESTAÇÕES ORAIS DA DOENÇA DE CROHN – REVISÃO SISTEMÁTICA

[Risk of head and neck cancer associated with oral manifestations of crohn's disease –
systematic review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado integrado em Medicina Dentária

Lisa Vieira Santejo

Orientadores:

Professora Céu Costa

Professora Ana Rita Castro

Julho 2024

**RISCO DE CANCRO DA CABEÇA E PESCOÇO ASSOCIADO A
MANIFESTAÇÕES ORAIS DA DOENÇA DE CROHN –
REVISÃO SISTEMÁTICA**

[Risk of head and neck cancer associated with oral manifestations of crohn's disease –
systematic review]

Dissertação de Mestrado

Mestrado integrado em Medicina Dentária

Lisa Vieira Santejo

Orientadores:

Professora Céu Costa

Professora Ana Rita Castro

Julho 2024

AGRADECIMENTOS

Este trabalho é dedicado aos meus pais, sem os quais não teria podido realizar o meu sonho de me tornar médico-dentista. Pelo sacrifício, ficarei eternamente grata.

À minha irmã, Léonie, por me ter sempre encorajada e apoiada.

Gostaria de agradecer ao meu namorado, Mathieu, pelo seu amor e apoio inabalável.

Agradeço a toda a minha família pelo seu acompanhamento permanente e por ter suportado comigo todos os obstáculos da vida de estudante. A distância só teria reforçado os nossos laços.

Obrigada à minha melhor amiga Margaux e a todos os meus amigos e colegas da UFP com quem partilhei estes cinco anos incríveis.

Gostaria também de expressar a minha gratidão a todos os professores que dedicaram tempo a ensinar-nos, a conversar connosco e a partilhar os seus conhecimentos.

E, finalmente, muito obrigada às minhas orientadoras Ceu Costa e Rita Castro, pela sua confiança e ajuda indispensável.

RESUMO

A doença de Crohn é descrita como uma doença inflamatória intestinal que afeta o trato gastrointestinal. As manifestações orais são frequentemente os primeiros sintomas desta patologia, que incluem úlceras aftosas, vermelhidão, edema e dor e surgem, principalmente, na mucosa, lábios e língua. Estas alterações podem evoluir para lesões que estão frequentemente associadas ao cancro de cabeça e pescoço.

O objetivo desta revisão sistemática é analisar se existe um risco aumentado do cancro de cabeça e pescoço associado às manifestações orais da doença de Crohn.

A identificação e seleção dos artigos foram realizadas com base em critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Foram incluídos artigos publicados entre 2000 e março de 2024, escritos em inglês, francês ou português que relatam estudos em humanos e que respondam à questão PICO. Excluíram-se artigos que relatem estudos em animais ou *in vitro*, artigos escritos em outros idiomas e os que não estavam relacionados com o tema principal. As bases de dados utilizadas foram a PubMed, a Web of Science e a Biblioteca Virtual em Saúde. Assim, foram incluídos sete artigos que preenchiam os critérios definidos sendo três estudos de Coorte, dois estudos de casos controlos e dois relatos de caso.

Pela análise dos artigos os doentes com doença de Crohn e manifestações orais parecem apresentar um risco mais elevado de desenvolver cancro da cabeça e do pescoço. Contudo, não existem trabalhos publicados suficientes que demonstrem claramente esta relação. Os trabalhos estudados referem que esta relação está principalmente associada ao grau de inflamação crónica, aos tratamentos imunossupressores e às manifestações orais. Em especial, os sintomas orais são sinais de alerta importantes e necessitam de uma atenção clínica específica para evitar a sua progressão para tumores malignos.

Palavras chaves: “doença de Crohn”; “manifestações orais”; “cancro cabeça e pescoço”

ABSTRACT

Crohn's disease is described as an inflammatory bowel disease that affects the gastrointestinal tract. Oral manifestations are often the first symptoms of this pathology, which include aphthous ulcers, redness, oedema and pain and appear mainly on the mucosa, lips and tongue. These changes can develop into lesions that are often associated with head and neck cancer.

The aim of this systematic review is to analyze whether there is an increased risk of head and neck cancer associated with oral manifestations of Crohn's disease.

The articles were identified and selected based on previously established inclusion and exclusion criteria. Articles published between 2000 and March 2024, written in English, French or Portuguese, reporting on human studies and answering the PICO question were included. Articles reporting on animal or in vitro studies, articles written in other languages and those unrelated to the main topic were excluded. The databases used were PubMed, Web of Science and the Virtual Health Library. Seven articles that met the criteria were included: three cohort studies, two case-control studies and two case reports.

By analyzing the articles, patients with Crohn's disease and oral manifestations appear to be at a higher risk of developing head and neck cancer. However, there are not enough published studies that clearly demonstrate this relationship. The studies that have been carried out indicate that this relationship is mainly associated with the degree of chronic inflammation, immunosuppressive treatments and oral manifestations. In particular, oral symptoms are important warning signs and require specific clinical attention to prevent their progression to malignant tumors.

Key words: “Crohn's disease”; “oral manifestations”; “head and neck cancer”

ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	I
ABSTRACT	III
ÍNDICE DE TABELAS.....	VII
ÍNDICE DE FIGURAS	IX
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS	XI
INTRODUÇÃO	1
DESENVOLVIMENTO.....	3
I. Fundamentos teóricos.....	3
II. Materiais e métodos.....	9
1. Desenho do estudo	9
2. Estratégia de pesquisa	9
3. Critérios de elegibilidade para a seleção dos estudos.....	10
4. Seleção dos artigos e extração de dados.....	11
5. Análise de qualidade.....	11
III. Resultados.....	13
1. Seleção dos estudos e diagrama de fluxo	13
2. Risco de viés	14
3. Resultados da extração de dados.....	18
4. Síntese dos principais resultados.....	23
4.1. Byun et al., 2015	23
4.2. Katsanos et al., 2016.....	24
4.3. Wadhwa et al., 2016	25
4.4. Yver et al., 2017	26
4.5. Nissen et al., 2018.....	26

4.6. Harjunen et al., 2023.....	27
4.7. Gao et al., 2023.....	28
DISCUSSÃO	29
CONCLUSÃO.....	35
BIBLIOGRAFIA	26

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Estratégia PICO (<i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i>) para definir a pergunta da pesquisa.....	9
Tabela 2 - Estratégia de pesquisa bibliográfica.....	10
Tabela 3 - Critérios de inclusão e de exclusão.....	10
Tabela 4 - Avaliação metodológica de estudos de Coorte de acordo com a ferramenta de avaliação crítica do <i>Joanna Briggs Institute</i> (JBI) (Moola et al., 2020).....	15
Tabela 5 - Avaliação metodológica de estudos de casos controle de acordo com a ferramenta de avaliação crítica do <i>Joanna Briggs Institute</i> (JBI) (Moola et al., 2020).....	16
Tabela 6 - Avaliação metodológica de estudos de relatos de caso de acordo com a ferramenta de avaliação crítica do <i>Joanna Briggs Institute</i> (JBI) (Moola et al., 2020).....	17
Tabela 7 - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática	19

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Diagrama de fluxo <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis</i> (PRISMA).....	14
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E ACRÓNIMOS

ADN — Ácido desoxirribonucleico

BVS — Biblioteca virtual em saúde

CCE — Carcinoma de células escamosas

CCO Carcinoma da cavidade oral

CCP — Cancro da cabeça e pescoço

CF — Carcinoma da faringe

CID — Classificação Internacional de Doenças

CPT — Carcinoma papilar da tiroide

DC — Doença de Crohn

DII — Doença inflamatória intestinal

ECR — Registo de cancro de Eindhoven

GWAS — Estudo de associação de genoma

HPV — Vírus do papiloma humano

IBD — *Inflammatory bowel disease*

JBI — *Joanna Briggs Institute*

LLA — Leucemia linfoblástica aguda de células T

N.A — Não aplicável

NIS — *National inpatient sample*

OMS — Organização mundial da saúde

PALGA — *Automated National Pathological Anatomy Archive*

PICO — *Population, Intervention, Comparison, Outcome*

PRISMA — *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analysis*

INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal (DII) que se caracteriza por uma inflamação crónica que pode afetar qualquer parte do trato intestinal (Torres et al., 2017). Apresenta um desenvolvimento progressivo e destrutivo, com uma incidência crescente em todo o mundo (Zhao et al., 2021). Os períodos de remissão e de exacerbação da DC distinguem-se por sintomas como dor abdominal, diarreia severa, perda de peso e fadiga (Torres et al., 2017). Diversos fatores são considerados na sua etiologia, incluindo um sistema imunológico desregulado, uma microbiota alterada, uma predisposição genética e fatores ambientais, embora a causa exata ainda seja desconhecida (Dam et al., 2013). O surgimento da doença em idade jovem, na maioria dos casos, exige um tratamento imediato e de longo prazo para prevenir crises e a progressão da doença com complicações intestinais tais como fístulas, abscessos e estenoses intestinais (Ranasinghe et al., 2024).

As manifestações extraintestinais da DC são bastante comuns, nomeadamente as manifestações orais, embora frequentemente negligenciadas. Estas podem variar em natureza e gravidade desempenhando um papel essencial na doença (Sbeit et al., 2020). Os sintomas intestinais podem ser precedidos ou seguidos de manifestações orais, tais como aftas recorrentes, queilite angular, úlceras e granulomas orais. As manifestações orais da DC não são apenas indicadoras da atividade sistémica da doença, mas podem também influenciar a qualidade de vida dos doentes. Podem surgir independentemente dos sintomas intestinais e requerem uma avaliação cuidadosa por parte dos clínicos para um diagnóstico precoce e uma gestão eficaz da doença. (Pecci-Lloret et al., 2023).

O risco de desenvolver vários tipos de cancro é maior nos doentes com DC devido à inflamação crónica, à imunossupressão causada pelos tratamentos e às alterações imunitárias ligadas à própria doença (Nadeem et al., 2020). Os principais tipos de cancro a que os doentes com estas patologias estão mais expostos incluem: cancro colorretal; cancro do intestino delgado; cancro da pele; cancro do sistema linfático (linfomas); cancro da bexiga, e cancro da cabeça e pescoço (CCP) (Beaugerie & Itzkowitz, 2015; Nadeem et al., 2020; Peyrin-Biroulet et al., 2011; von Roon et al., 2007). Ainda não se conhece exatamente os mecanismos subjacentes que explicam o aumento do risco de cancro em doentes com DC, mas vários fatores parecem estar envolvidos, tais como: a

inflamação persistente no sistema digestivo que pode causar danos no ADN das células e aumentar o risco de mutações oncogénicas; os tratamentos imunossupressores utilizados para controlar a inflamação na DC que podem enfraquecer o sistema imunitário e comprometer a capacidade do organismo para suprimir as células cancerígenas e, consequentemente aumentar o risco de desenvolvimento de tumores nos tecidos; certos genes associados à suscetibilidade da DC que podem também influenciar o risco de câncros associados; e existem potenciais ligações entre as manifestações orais e um risco aumentado de certos tipos de cancro. (Greuter et al., 2020).

As lesões inflamatórias crónicas, como as úlceras orais e os granulomas, podem sofrer transformações displásicas e neoplásicas. Isto sugere que as manifestações orais da DC podem estar diretamente associadas a um risco aumentado de CCP, particularmente da cavidade oral (Lourenço et al., 2010). Assim, as manifestações orais em pacientes com DC devem, portanto, ser avaliadas cuidadosamente, a fim de identificar sinais precoces de cancro (Greuter et al., 2020).

O objetivo desta revisão sistemática é explorar a associação das manifestações orais nos pacientes com DC e o risco aumentado de CCP e perceber se podem existir outros fatores de risco envolvidos. Por outro lado, este trabalho pretende contribuir para uma melhor consciencialização dos profissionais de saúde para a importância da avaliação das manifestações orais na DC, e assim ajudar para a promoção de métodos eficazes de rastreio e prevenção, a fim de reduzir a incidência do CCP nesta população. Pretende-se ainda demonstrar que a multidisciplinaridade e a monitorização regular são essenciais para uma gestão eficaz desta doença e das suas complicações associadas.

DESENVOLVIMENTO

I. Fundamentos teóricos

1. Definição da doença de Crohn

A DC, foi descoberta por Crohn, Ginzburg e Oppenheimer e é uma forma de DII crónica que afeta o trato gastrointestinal, embora o intestino delgado e cólon sejam as regiões mais afetadas. É definida como uma condição inflamatória granulomatosa que pode afetar todas as camadas da parede intestinal. A DC é classificada em três padrões principais, inicialmente é predominantemente inflamatório, que frequentemente evolui ao longo dos anos para estenosante ou obstrutivo principalmente, ou fistulizante, podendo determinar as diferentes estratégias terapêuticas. A doença evolui em episódios imprevisíveis, cuja frequência e gravidade variam de doente para doente. O tratamento tem por objetivo aliviar as crises e prevenir as recaídas, tentando manter a qualidade de vida dos pacientes (Magalhães et al., 2023; Ranasinghe et al., 2024).

A progressão desta patologia é debilitante devido ao aparecimento de complicações, tais como abscessos, anemia devido à perda de sangue nas fezes que conduz à carência de ferro e/ou falta de vitamina B12, perda óssea devido aos níveis baixos de vitamina D, obstrução intestinal, perfuração do intestino, desnutrição, estenose, colectasia ou aparecimento de úlceras ao longo do tubo digestivo (Ranasinghe et al., 2024).

Do ponto de vista epidemiológico, a DC afeta tanto homens como mulheres. O início da doença pode ocorrer em diferentes idades, embora existem dois picos compreendidos entre os 20 e 40 anos e entre os 50 e 60 anos. A incidência e a prevalência da doença estão a aumentar significativamente em todo o mundo. Em 2020, a incidência da DC na Europa variava entre 0,4 e 22,8 por 100.000 pessoas/ano, com a incidência mais elevada registada nos Países Baixos (22,8 por 100.000 pessoas-ano) e a mais baixa na Moldávia (0,4 por 100.000 pessoas-ano). A prevalência da DC variou entre 1,5 na Roménia e 331 nos Países Baixos por 100.000 (Pecci-Lloret et al., 2023; Zhao et al., 2021).

A etiologia da DC permanece desconhecida, porém a doença está associada a uma resposta imune alterada nomeadamente das vias IL-12 e IL-23 e apresenta forte associação genética com NOD2(CARD15) (El Hadad et al., 2024; Verstockt et al., 2023). Além da suscetibilidade genética e imunológica é necessário considerar a interação com

fatores ambientais. A DC também parece resultar de uma alteração da microbiota intestinal comensal, que pode ser influenciada por fatores como o tabagismo, a dieta, a medicação, o stress, o consumo de álcool, a hiperatividade brônquica, a exposição pré-natal ao fumo, as alergias, a intolerância ao leite de vaca, ou processos infecciosos (Pecci-Lloret et al., 2023). O tabagismo parece ter um papel mais relevante no aparecimento da DC e a doença tem uma evolução mais grave nestes pacientes. Nos indivíduos fumadores o número de crises aumenta, o risco de complicações (abscessos, fístulas) é mais elevado e o recurso a corticosteroides e imunossupressores é mais frequente. Fatores dietéticos como dieta pobre em fibras, consumo excessivo de açúcares refinados, excesso de gorduras, dieta *fast food* parecem estar associados embora careçam de mais estudos de forma a clarificar o seu papel no desenvolvimento da DII. Também a toma de contraceptivos orais aumenta ligeiramente o risco de DC. Por outro lado, observou-se que a amamentação ou o contato com animais durante a infância podem ser fatores de proteção contra a doença (Hlavaty et al., 2013, van der Sloot et al., 2020).

Como referido anteriormente a DC é frequentemente caracterizada pelas manifestações gastrointestinais frequentemente observadas no íleo terminal, na região ileocecal, no cólon e na região perianal, cuja os sintomas podem variar, mas geralmente incluem diarreia, dor abdominal, perda de peso, sangue ou muco nas fezes, dor perineal, secreção e irritação causada por fístulas perianais. Contudo, também pode afetar outras zonas corporais como a pele, o sistema músculo-esquelético, os olhos e a cavidade oral. (Pecci-Lloret et al., 2023).

2. Manifestações orais presentes na doença de Crohn

As DII estão principalmente associadas a sintomas gastrointestinais tais como dor abdominal, diarreia e náusea. As DII apresentam também manifestações orais e ocorrem mais frequentemente em doentes com DC do que em doentes com colite ulcerosa (Muhvić-Urek et al., 2016). No entanto é importante notar que existem muitas vezes manifestações orais que podem estar entre os primeiros sinais da doença e preceder os sintomas gastrointestinais típicos (Antunes et al., 2015; Capodiferro et al., 2019; Eckel et al., 2017; Favia et al., 2020; Nayl, 2020; Padmavathi et al., 2014; Reszczuńska et al., 2011; Woo, 2015). Estas manifestações orais, embora muitas vezes ignoradas, desempenham um papel importante no diagnóstico precoce e na gestão global da DC e são mais frequentes em homens e crianças (Lankarani et al., 2013).

As manifestações orais da DC são classificadas em duas categorias segundo Scheper (Scheper & Bran, 2002) e Tan (Tan et al., 2016): lesões específicas e lesões não-específicas. A classificação de Scheper é importante porque representa a primeira tentativa de agrupar as manifestações orais da DC de acordo com a semelhança das lesões intestinais características da doença. Segundo Scheper e Bran (2002), as lesões podem manifestar-se em qualquer região da cavidade oral, sendo observadas com maior frequência nos lábios (25%), nas gengivas (18%), no vestíbulo (14%) e na mucosa jugal (11%). Outras áreas, como a língua, o palato e a faringe, também podem ser afetadas, embora de maneira menos comum. É possível que múltiplas regiões sejam simultaneamente acometidas. As lesões orais específicas apresentam alterações granulomatosas, as quais são semelhantes às observadas no trato gastrointestinal de pacientes com DC. Essas lesões exibem características comparáveis tanto ao nível macroscópico quanto microscópico às encontradas nos segmentos intestinais afetados pela DC, funcionando frequentemente como um indicador direto da atividade patológica no intestino. As lesões orais específicas localizam-se maioritariamente nos vestíbulos labial e oral, e nas regiões retromolares, e cerca 75% destas lesões podem apresentar granulomas não caseosos. Estas alterações englobam lesões *cobblestoning*, isto é, a mucosa oral apresenta-se fissurada, inchada e hiperplásica, localizando-se preferencialmente na região posterior e no palato; mucogengivite, caracterizada por uma gengiva edemaciada, granular e hiperplásica com ou sem ulceração, onde toda a gengiva até à linha mucogengival pode estar envolvida; edema labial com fissuras verticais, ulcerações lineares profundas especialmente nos sulcos vestibulares com estrias hiperplásicas na linha média (Lankarani et al., 2013; Muhvić-Urek et al., 2016).

As lesões não-específicas, ao contrário das lesões específicas, apresentam as características distintas das observadas no intestino. Essas lesões podem apresentar-se de diversas formas, e podem ser promovidas por malnutrição ou reações adversas associadas a certos medicamentos (Muhvić-Urek et al., 2016). A desnutrição, seguida de anemia e de falta de minerais e vitaminas, afeta a cavidade oral e os dentes. Além disso, todas as classes de medicamentos utilizados no tratamento das DII podem causar alterações na cavidade oral devido aos efeitos tóxicos nos tecidos orais. Por exemplo, a maioria dos doentes com DC toma imunossupressores tais como tiopurinas útil para a manutenção da remissão da doença. Este imunossupressor pode causar complicações e efeitos adversos, incluindo perturbações do paladar sob a forma de ageusia e disgeusia; infeções

oportunistas, mielotoxicidade e hepatotoxicidade; risco de desenvolvimento de linfomas malignos que pode levar a alterações na cavidade oral. Em geral, as lesões orais não-específicas englobam estomatite aftosa, úlceras redondas pouco profundas que ocorrem em cerca de 20%-30% dos doentes com DC; piostomatite vegetativa caracterizada por vermelhidão com múltiplas pústulas (abcessos) amarelas ou brancas, embora esta lesão seja mais comum em doentes com colite ulcerosa (Lankarani et al., 2013). Também podem ser desenvolvidas outras lesões tais como queilite angular, linfadenopatia submandibular persistente, síndrome de Sicca e salivagem reduzida, halitose, cárie dentária e envolvimento periodontal, candidíase, odinofagia, disfagia, aumento das glândulas salivares menores, eritema perioral com descamação, abcessos orais recorrentes, glossite, descoloração da mucosa, líquen plano e disgeusia (Lankarani et al., 2013; Muhvić-Urek et al., 2016). Contudo, estas lesões não são específicas da DC, a sua presença pode ser importante no contexto do acompanhamento clínico e tratamento dos pacientes (Nayl, 2020; Pecci-Lloret et al., 2023; Sheper & Bran, 2002; Tan et al., 2016). Apesar desta classificação ser bastante útil, muitos estudos não a seguem. (Antunes et al., 2015; Eckel et al., 2017; Padmavathi et al., 2014; Tuncay, 2017; Woo, 2015).

Estes sintomas orais como primeiros sinais da DC proporcionam uma janela única para o diagnóstico precoce. E podem não só ser preocupantes para o paciente em termos de qualidade de vida e saúde oral, mas também podem levantar questões importantes sobre as ligações entre a DC e o risco de complicações a longo prazo (Muhvić-Urek et al., 2016). Assim, uma preocupação crescente é a associação entre a DC e o risco de CCP (Nissen et al., 2018).

3. Cancro da cabeça e pescoço

O CCP é o sexto tumor maligno mais comum, com mais de 3 milhões de novos casos de cancro oral diagnosticados anualmente em todo o mundo (Katsanos et al., 2016). Cerca de 90% dos CCP são carcinomas de células escamosas (CCE), que se desenvolvem a partir do revestimento epitelial da cavidade oral, faringe e laringe. Existem diferentes tipos de cancro que afetam a cabeça e o pescoço, que são classificados com base na localização anatómica de acordo com a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) da Organização Mundial da Saúde (OMS) (Gormley et al., 2022).

As manifestações orais da DC podem contribuir para uma predisposição aumentada ao desenvolvimento de CCP, embora esta associação necessite de mais estudos para avaliar a sua relação exata. Certos estudos sugerem que a inflamação crónica e a imunossupressão, frequentemente observadas em pacientes com DC, podem contribuir para a carcinogénese (Katsanos et al., 2016). Nos pacientes com DC a inflamação persistente da mucosa oral pode levar a alterações celulares culminando em lesões displásicas. A inflamação gera um ambiente propício para a ocorrência de mutações, proliferação celular descontrolada e resistência das células à apoptose contribuindo para o desenvolvimento do cancro (Murata, 2018). Por outro lado, a terapêutica imunossupressora utilizada frequentemente nestes pacientes, como corticosteroides, azatioprina e agentes biológicos (ex: infliximab) também pode provocar danos no DNA e diminuição da vigilância imunológica (Beaugerie e Itzkowitz, 2015). As alterações na microbiota oral como a disbiose podem ser um fator de risco pois também promove para um ambiente inflamatório associado à carcinogénese (Sokol et al, 2018).

Perceber esta potencial associação entre as manifestações orais na DC e o CCP é de importância capital para os pacientes, para os clínicos e investigadores. Isto levanta questões sobre os mecanismos subjacentes, as estratégias de rastreio e gestão dos pacientes, bem como a importância do tratamento abrangente da DC para prevenir complicações graves.

Os estudos existentes relativos à associação entre as manifestações orais da DC e o risco de CCP estão pouco desenvolvidos, não são claros, e são raros.

Assim, na tentativa de clarificar a informação disponível é objetivo desta revisão avaliar a potencial associação entre as manifestações orais presentes na DC e o risco aumentado de CCP.

II. Materiais e métodos

1. Desenho do estudo

O protocolo relativo a metodologia desta revisão sistemática encontra-se registada sobre o número CRD42024546112 na plataforma PROSPERO.

A questão formulada para a elaboração da presente revisão sistemática da literatura foi baseada na estratégia PICO (*Population, Intervention, Comparison, Outcome*) utilizada nas revisões sistemáticas para formulação das questões de pesquisa (cf. Tabela 1).

Tabela 1

Estratégia PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome) para definir a pergunta da pesquisa.

Parâmetro	Avaliação
P – População	Indivíduos com doença de Crohn
I – Intervenção	Diagnóstico de cancro da cabeça e pescoço
C – Comparação	Grupo controlo sem doença de Crohn
O – Resultado	Risco aumentado de cancro da cabeça e pescoço nos indivíduos com doença de Crohn

2. Estratégia de pesquisa

A pesquisa bibliográfica para a presente revisão sistemática foi realizada em três bases de dados eletrónicas: Pubmed, Web Of Science e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), no período compreendido entre novembro 2023 e março 2024.

Os termos de pesquisa definidos foram: *crohn's disease, head and neck cancer, oral manifestations*, os quais foram combinados com os operadores booleanos *AND* e *OR*, resultando na seguinte conjugação: “*crohn's disease AND head and neck cancer*” *OR* “*crohn's disease AND oral manifestations*”. Os filtros utilizados foram: estudos transversais, estudos prospetivos, estudos retrospectivos, estudos de coorte, relatos de caso, estudos de casos controle e estudos randomizados e o limite temporal foi desde 2000 até março de 2024.

A tabela seguinte apresenta os resultados obtidos na pesquisa realizada (cf. Tabela 2).

Tabela 2

Estratégia de pesquisa bibliográfica.

Base de dados	Termos de pesquisa	Conjugação dos termos de pesquisa	Número de artigos encontrados
PubMed	“ <i>crohn’s disease</i> ”, “ <i>head and neck cancer</i> ”, “ <i>oral manifestations</i> ”	“ <i>crohn’s disease AND head and neck cancer</i> ” OR	423
Web of Science		“ <i>crohn’s disease AND oral manifestations</i> ”	354
BVS			397

De forma a selecionar melhor os estudos a serem incluídos, aumentar a qualidade e a transparência da pesquisa, a metodologia seguida foi o fluxograma PRISMA (*Preferred Reporting Items for systematic Review and Meta-analysis*).

3. Critérios de elegibilidade para a seleção dos estudos

A tabela seguinte apresenta de forma distinta os critérios de inclusão e os critérios de exclusão (cf. Tabela 3).

Tabela 3

Critérios de inclusão e de exclusão.

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Estudos transversais, estudos prospetivos, estudos retrospectivos, estudos de coorte, relatos de caso, estudos de casos controle e estudos randomizados	Artigos publicados sob outra tipologia de investigação que não as consideradas nos critérios de inclusão Estudos “ <i>in vitro</i> ”
Pacientes com doença de Crohn com/sem manifestações orais	Estudos em animais Pacientes sem doença de Crohn
Pacientes com cancro da cabeça ou pescoço diagnosticados previamente com doença de Crohn	Pacientes com cancro da cabeça ou pescoço diagnosticados antes da doença de Crohn Artigos publicados anteriormente a 2000
Artigos publicados entre 1 de janeiro de 2000 e 1 de Março de 2024	Artigos numa outra língua que não inglês, francês ou português
Artigos em inglês, francês ou português	Artigos com texto integral não disponível
Texto integral disponível	

4. Seleção dos artigos e extração de dados

Uma equipa de três investigadores analisou de forma independente todos os artigos por leitura do título e respectivo resumo, e selecionaram os artigos a serem incluídos. Estes artigos foram lidos integralmente e verificou-se se cumpriam os critérios de inclusão e exclusão. Relativamente à divergência de opiniões, a maioria prevaleceu. Os fatores de confusão foram tidos em conta. Os dados dos artigos selecionados foram analisados e organizados de acordo com os nomes dos autores, ano de publicação, país, tipo de estudo, número de participantes, idade, manifestações orais, localização do cancro, tratamento, objetivos e principais resultados.

5. Análise de qualidade

Para a avaliação da qualidade metodológica dos artigos selecionados foi aplicado uma série de ferramentas de avaliação do risco de enviesamento adaptadas à natureza específica de cada estudo. Os estudos de coorte, os estudos de caso-controlo e os relatos de casos individuais foram avaliados recorrendo às listas de verificação adequadas do *Joanna Briggs Institute* (JBI) desenvolvidas por Moola et al. (2020). As listas foram desenvolvidas por colaboradores e aprovadas pelo Comité Científico da JBI após extensa revisão por pares. Cada tipo de estudo foi avaliado com uma série de perguntas que permite determinar a possibilidade do risco de viés no desenho, condução e análise de uma revisão sistemática. As *checklists* JBI para uso nos diferentes tipos de estudos podem ser consultadas nos anexos A, B e C.

- A lista de verificação do JBI para estudos de coorte (Moola et al., 2020) propõe a análise de onze parâmetros para avaliar a validade e a qualidade do estudo, bem como para mitigar o risco de enviesamento. Cada parâmetro é examinado através de perguntas, cujas respostas são categorizadas como “sim”, “não”, “pouco claro” ou “não aplicável”
- A lista de verificação JBI para estudos de caso-controlo (Moola et al., 2020) avalia a fiabilidade e a relevância dos resultados publicados em dez parâmetros. Cada parâmetro é examinado através de perguntas que avaliam a validade dos casos relatados, com respostas classificadas como “sim”, “não”, “pouco claro” ou “não aplicável”.

- A lista de verificação JBI para relatos de casos (Moola et al., 2020) inclui oito perguntas para avaliar a validade interna e o risco de viés. As respostas a cada pergunta são também classificadas como “sim”, “não”, “pouco claro” ou “não aplicável”.

Para garantir que as revisões sistemáticas tenham um risco mínimo de viés, e que se baseiam em provas de grande qualidade estes instrumentos de avaliação são fundamentais. Desta forma, permitem uma análise mais precisa e fiável dos artigos. Assim, um risco de viés pode ser considerado Baixo se apresentar mais de 75% de respostas “Sim”, Médio se apresentar entre 50% a 75% e Alto se este valor for menor que 50%. Neste último caso o artigo é considerado de baixa qualidade e terá de ser eliminado da revisão sistemática.

III. Resultados

1. Seleção dos estudos e diagrama de fluxo

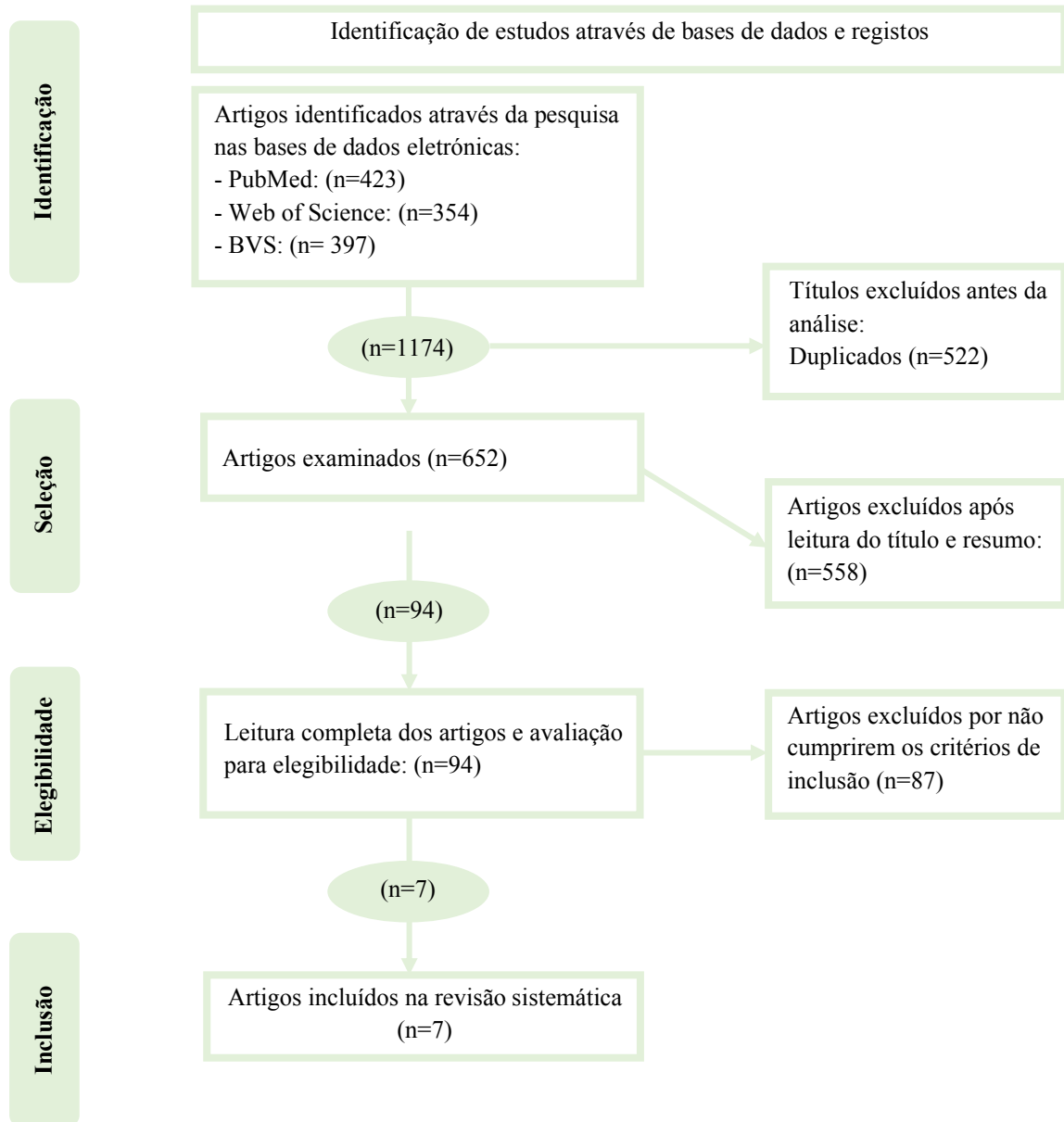
Todas as orientações PRISMA foram cuidadosamente seguidas na seleção dos artigos como é demonstrado pelo diagrama de fluxo ilustrado na figura 1.

Na pesquisa bibliográfica inicial na base de dados eletrónica *Medline*, no portal PubMed, no Web Of Science e na BVS, obtiveram-se 1174 artigos (cf. Tabela 3). Após a eliminação das publicações duplicadas (n= 522), os títulos e resumos de 652 artigos foram avaliados. Consideraram-se 94 artigos para leitura completa, 87 foram excluídos por não cumprirem os critérios de elegibilidade. Assim obtiveram-se sete artigos válidos para perceber se existe risco de CCP aumentado associado às manifestações orais na DC (cf. Figura 1).

Dos sete artigos incluídos, três são estudos de Coorte, dois são estudos de casos controle e dois são relatos de casos. Foram publicados entre 2015 e 2023 em inglês. Os sete estudos incluíram indivíduos com DC que desenvolveram cancro na região da cabeça e do pescoço.

Figura 1

Diagrama de fluxo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA).



2. Risco de viés

Dos sete artigos incluídos nesta revisão sistemática, três eram estudos de coorte (Harjunen et al., 2023; Katsanos et al., 2016; Nissen et al., 2018), dois eram estudos de caso (Gao et

al., 2023; Wadhwa et al., 2016) e dois eram relatos de caso (Byun et al., 2015; Yver et al., 2017)

A avaliação metodológica dos estudos de Coorte, como apresentada no anexo A, foi feita com base nas respostas a onze itens (cf. Tabela 4).

Tabela 4

Avaliação metodológica de estudos de Coorte de acordo com a ferramenta de avaliação crítica do Joanna Briggs Institute (JBI) (Moola et al., 2020) - Y = yes; N= no; N.A =not applicable

Pergunta nº	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	total	%
<i>Katsanos et al., (2016)</i>	N.A	N.A	S	N	N	S	S	S	S	N	S	6/11	55%
<i>Nissen et al., (2018)</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N.A	S	10/11	91%
<i>Harjunen et al., (2023)</i>	S	S	S	N	N	S	S	S	S	S	S	9/11	82%

Relativamente ao estudo realizado por Katsanos et al. (2016), identificou-se um risco de viés Médio. As perguntas 1 e 2 não se aplicam a este estudo, porque neste Coorte não existem grupos comparativos claros e distintos e existe uma metodologia diferente para avaliar a exposição. O estudo não identificou potenciais fatores de confusão, embora a sua identificação seja essencial para garantir a validade das conclusões do estudo. Além disso, não foi adotada qualquer estratégia para gerir o acompanhamento incompleto dos participantes. As respostas as outras seis perguntas foram positivas.

No que diz respeito ao estudo realizado por Nissen et al. (2018), os parâmetros avaliados apresentam um risco de viés Baixo. A única pergunta que não obteve resposta afirmativa foi a pergunta 10 sobre o acompanhamento incompleto dos participantes. Esta pergunta não se aplica a este estudo porque os dados são recolhidos num único momento e não há um acompanhamento a longo prazo, pelo que a questão do acompanhamento incompleto não se coloca.

No que concerne o estudo realizado por Harjunen, et al. (2023), foi igualmente registado um Baixo risco de viés. As respostas as perguntas 4 e 5 foram negativas. O estudo não

menciona explicitamente quaisquer fatores de confusão e, por conseguinte, não define qualquer estratégia para os abordar. As respostas as outras nove perguntas foram positivas.

A avaliação metodológica dos estudos de casos controle, como apresentada no anexo B, é feita com base nas respostas a dez itens (cf. Tabela 5)

Tabela 5

Avaliação metodológica de estudos de casos controle de acordo com a ferramenta de avaliação crítica do Joanna Briggs Institute (JBI) (Moola et al., 2020) - Y = yes; N= no; N.A =not applicable.

Pergunta nº	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	total	%
<i>Wadhwa et al., (2016)</i>	S	S	S	S	S	S	N	S	N	S	8/10	80%
<i>Gao et al., (2023)</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	N.A	S	9/10	90%

Relativamente ao estudo realizado por Wadhwa et al. (2016), identificou-se um risco de viés Baixo. As respostas às perguntas 7 e 9 foram negativas. Em primeiro lugar, embora tenham sido mencionados fatores de confusão, não foi adotada qualquer estratégia para os gerir. Os fatores de confusão são variáveis que podem influenciar tanto a exposição como o resultado, dificultando o estabelecimento de uma relação causal. Em segundo lugar, o período de exposição estudado pode não ter sido suficientemente longo para ser significativo, pois foi de apenas 1 ano. É particularmente importante num estudo de caso-controlo que a duração da exposição seja suficiente para demonstrar uma associação entre a exposição e o resultado. As respostas as outras oito perguntas foram positivas.

No que diz respeito ao estudo realizado por Gao et al. (2023), os parâmetros avaliados apresentam um risco de viés Baixo. A única pergunta que não obteve resposta afirmativa foi a pergunta 9 sobre o período de exposição. A pergunta não é aplicável a este estudo porque nenhum período de tempo específico de exposição é mencionado, sabemos apenas que os dados são extraídos de bases de dados nacionais. Como explicado acima, pode

acontecer que o período de exposição seja demasiado curto ou demasiado longo para influenciar o resultado.

A avaliação metodológica dos estudos de relatos de caso, como apresentada no anexo C, é feita com base nas respostas a oito itens (cf. Tabela 6)

Tabela 6

Avaliação metodológica de estudos de relatos de caso de acordo com a ferramenta de avaliação crítica do Joanna Briggs Institute (JBI) (Moola et al., 2020) - Y = yes; N = no; N.A = not applicable.

Pergunta nº	1	2	3	4	5	6	7	8	total	%
<i>Byun et al., (2015)</i>	S	S	S	S	S	S	S	S	8/8	100%
<i>Yver et al., (2017)</i>	N	S	S	S	S	S	S	S	7/8	88%

No que concerne o estudo realizado por Byun, et al. (2015), foi registado um Baixo risco de viés. Todas as respostas as perguntas foram positivas.

E por último, o estudo realizado por Yver et al. (2017), identificou-se igualmente um risco de viés Baixo. A única pergunta que não obteve resposta afirmativa foi a pergunta 1 sobre os característicos demográficos dos pacientes. O estudo não forneceu uma descrição clara e detalhada das características demográficas dos pacientes, tais como idade, sexo, raça, estatuto socioeconómico, etc. Esta informação é crucial para compreender a composição da amostra estudada e para avaliar a generalização dos resultados.

Neste contexto, os artigos foram classificados da seguinte forma:

Baixo risco de viés (>75%): Byun et al. (2015); Gao et al. (2023); Harjunen et al. (2023); Nissen et al. (2018); Washwa et al. (2016); Yver et al. (2017).

Médio risco de viés (entre 50% e 75%): Katsanos et al. (2016).

Alto risco de viés (<50%): nenhum a assinalar.

Mediante a análise do risco de viés verificou-se que os sete estudos selecionados apresentavam qualidade para serem incluídos na revisão sistemática.

3. Resultados da extração de dados

Os resultados da extração de dados de cada artigo estão representados na tabela 7 por ordem cronológica de modo a permitir uma compreensão clara dos estudos selecionados. A tabela está dividida em dez colunas: o autor e o ano de publicação; o país; o tipo de estudo; o número de participantes no estudo; as manifestações orais, a localização do cancro; os tratamentos, os objetivos do artigo; os principais resultados encontrados (cf. tabela 7). Estes serão analisados e discutidos posteriormente.

Tabela 7*Características dos estudos incluídos na revisão sistemática - (N.A: não aplicável)*

Autor / Ano	País	Tipo de Estudo	Número	Idade	Manifestações orais	Localização do cancro	Tratamento	Objetivo do artigo	Principais resultados
Byun, et al., 2015	Coreia do Sul	Relato de caso	1	33	N.A	Carcinoma papilar da tiroide (CPT) e Leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA)	Mercaptopurina, mesalazina, infliximabe, quimioterapia	Relatar o primeiro caso de um paciente com DC e desenvolvimento de 2 neoplasias CPT e LLA	- Relação entre DC, LLA, CPT parece ser multifatorial e pode envolver efeitos adversos a agentes terapêuticos; fatores genéticos; e/ou perturbações do sistema imunitário - A introdução de infliximab em combinação com imunossuppressores; nomeadamente as tiopurinas, pode estar associado ao desenvolvimento de leucemias.
Katsanos et al., 2016	Estados Unidos	Estudo de coorte	7294	46-87	N.A	Cancro oral: língua, palato duro, sarcoma (amígdalas, oral e mandibular)	Azatioprina, mercaptopurina, infliximabe, combinação de agentes biológicos e azatioprina	Avaliação do risco de cancro oral em doentes com doenças inflamatórias do intestino (DII)	- Pacientes com DII apresentam um risco aumentado para o cancro oral, especialmente na língua - Mulheres apresentam um risco maior que os homens - Diagnóstico de cancro oral efetuado em média 17,6 anos após o diagnóstico de DII - Diagnóstico do cancro oral surge em pessoas mais novas com DII em comparação com indivíduos sem DII.

Risco de cancro da cabeça e pescoço associado a manifestações orais da doença de Crohn

Autor / Ano	País	Tipo de Estudo	Número	Idade	Manifestações orais	Localização do cancro	Tratamento	Objetivo do artigo	Principais resultados
Wadhwa et al., 2016	Estados Unidos	Estudo de casos controle	289 935	Média de 50,1	N.A	Cancro da tiroide	Imunossuppressores	Identificar se a DII está associada ao cancro de tiroide.	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes com DII tinham probabilidade significativamente maior de ter cancro de tiroide do que os pacientes com diverticulite - Nenhuma diferença na prevalência de cancro de tiroide na DII entre homens e mulheres - Pacientes com DC tinham 2,3 vezes mais probabilidade de ter cancro de tiroide do que os pacientes com diverticulite - Pacientes com DC tinham maior probabilidade estatisticamente significativa de ter cancro de tiroide do que aqueles com colite ulcerosa - A idade é um fator protetor no desenvolvimento do cancro de tiroide
Yver, et al., 2017	Estados Unidos	relato de um caso	1	67	Úlceras na boca	Carcinoma espinocelular da laringe	Mesalamina, radioterapia	Descrever caso raro de CCE da laringe que se revelou estar relacionada com a DC	<ul style="list-style-type: none"> - Caso em que as alterações tecidulares inicialmente associadas ao CCE da laringe verificaram-se que afinal estavam relacionadas com a DC. - Tabaco e terapias imunossupressoras para a DC são fatores que contribuem para a carcinogénese.

Autor / Ano	País	Tipo de Estudo	Número	Idade	Manifestações orais	Localização do cancro	Tratamento	Objetivo do artigo	Principais resultados
Nissen, et al., 2018	Holanda	Estudo de coorte	PALGA + ECR: 5590	PAL GA (média: 46.3) ECR (média): 62.8	N.A	Carcinoma Cabeça e Pescoço	5-aminossalicilatos, Esteróides, Tiopurinas, Metotrexato, Ciclosporina, Terapia anti-TNF	Identificar fatores de risco para o desenvolvimento de carcinoma de cavidade oral (CCO) e faríngeo (CF) na DII, comparar as características clínicas da DII com a população geral e avaliar a influência dos medicamentos imunossupressores na sobrevida.	- A idade mais elevada no diagnóstico de DII foi um fator de risco para o desenvolvimento de CCO na DII - Pacientes com DC e fumadores apresentam risco de CF, não se verificou diferenças no uso de medicação - Localização proximal da doença na DC é um fator de risco para o desenvolvimento de OCC
Harjunen et al., 2023	Finlândia	Estudo de coorte	70 567	18-91	Inflamação granulomatosa da mucosa oral	CCP: língua, lábios, assoalho da boca, amígdala, hipofaringe e outras áreas da cavidade oral	N.A	Investigar o risco de CCP em pacientes com DII, em comparação com a população geral.	- Incidência de CCP superior em pacientes com DII em comparação com a população finlandesa em geral - Apenas pessoas com DC tiveram uma incidência estatisticamente significativamente aumentada de CCP - Risco aumentado para o sexo masculino com DC

Autor / Ano	País	Tipo de Estudo	Número	Idade	Manifestações orais	Localização do cancro	Tratamento	Objetivo do artigo	Principais resultados
Gao, et al., 2023	Reino Unido	Estudo de casos controle	34 652	>18	N.A	32 cancros fora do cólon incluindo cabeça e pescoço	N.A	Avaliar se existe uma associação causal entre DII, como DC e colite ulcerosa, e 32 tipos específicos de cancro fora do cólon.	<ul style="list-style-type: none"> - DII tem um efeito causal potencial no cancro da cavidade oral - Associação causal positiva entre DC, UC e cancro de cavidade oral - Associação causal negativa entre DC e o CF

Resumindo a tabela anterior, os artigos foram publicados há menos de dez anos, o que prova o interesse recente por este tema. Três são estudos de Coorte, dois são estudos de casos controle e dois são relatos de casos. Três estudos foram realizados nos Estados unidos e os outros na Coreia, na Holanda, na Finlândia, e no Reino Unido o que demonstra que esta problemática é estudada em todo o mundo. Os sete estudos incluem apenas indivíduos adultos. Os CCP estudados são maioritariamente cancros da cavidade oral, da faringe, da laringe ou da tiroide. Os tratamentos registados mais recorrentes são a terapia anti TNF- α e os imunossupressores. Todos estes trabalhos procuram uma ligação entre a DC, que faz parte das DII, e estes diferentes tipos de cancro.

4. Síntese dos Principais Resultados

4.1. Byun et al., 2015

Neste trabalho, Byun e colaboradores, tiveram CPT e leucemia linfoblástica aguda de células T.

O doente é um homem coreano de 33 anos, a quem foi diagnosticada a DC aos 17 anos. Realizou uma hemicolectomia direita devido à formação de um abscesso numa fístula. O paciente não é fumador nem consome bebidas alcoólicas. Foi tratado com mercaptopurina (6-MP) e mesalazina durante 10 anos, tendo depois sido introduzido outro tratamento: infliximab. Conseguiu-se uma remissão estável da DC. Após 5,5 anos do início deste último tratamento, o seu médico de família descobriu um nódulo na tiroide. Este foi examinado e os resultados revelaram um CPT tendo sido submetido a uma tiroidectomia total com esvaziamento cervical bilateral. Dois meses e meio após a cirurgia, foi-lhe diagnosticada uma leucemia linfoblástica aguda de células T. O doente foi tratado com numerosos quimioterápicos e submetido a uma adesiólise laparoscópica (após o aparecimento de dores abdominais devido a uma obstrução multissegmentar do intestino delgado causada por fibrose, associada à fístula anterior), tendo o ciclo de quimioterapia sido retomado 2 semanas após a operação. O doente faleceu posteriormente de pneumonia e hemorragia cerebral.

Segundo a literatura, a utilização de medicamentos imunossupressores em combinação com infliximab é associada a um risco acrescido de tumores malignos (Lichtenstein et al., 2014). Não existe informação suficiente para provar uma associação entre o medicamento utilizado para tratar a DC deste indivíduo e o desenvolvimento do cancro da tiroide. O estudo aborda maioritariamente o desenvolvimento de leucemia em doentes com DC, o que é justificado pela sua raridade em comparação com o desenvolvimento de CPT.

Não foi registada qualquer associação com possíveis manifestações orais. Deve ser salientada uma relação multifatorial entre a DC e o cancro da tiroide. Esta relação poderia ser explicada por fatores genéticos, inflamação crónica ou utilização de medicamentos imunossupressores.

4.2. Katsanos et al., 2016

O principal objetivo deste trabalho foi descrever a prevalência, os fatores de risco, as características clínicas e o tratamento dos cancros orais em pacientes com DII. Para o efeito incluíram características como a idade, o sexo, o tipo de cancro e o tipo de DII.

Este estudo engloba 7294 pacientes com DII diagnosticados com lesões neoplásicas orais no *Mount Sinai Medical Center* em Nova Iorque entre 2000 e 2011. Os diagnósticos de colite ulcerosa e DC foram analisados separadamente. Os doentes diagnosticados com cancro oral antes de serem diagnosticados com DII foram excluídos. O cancro oral foi diagnosticado em 11 doentes com DII (0,15%), ou seja, 7 com DC e 4 com colite ulcerosa. Todos os doentes foram submetidos a ressecção do tumor e 1 doente foi submetido a cirurgia duas vezes devido a recidiva do tumor local. Durante o acompanhamento, um doente foi diagnosticado com um CCE do esófago. Sete anos após o diagnóstico de cancro oral, um segundo doente foi diagnosticado com um tumor maligno da cabeça e pescoço, dois anos após o diagnóstico de cancro oral. Ambos os doentes foram tratados com azatioprina e mesalamina. Um outro doente morreu de metástases de cancro oral.

Os doentes com DII têm um risco mais elevado de desenvolver cancro oral, nomeadamente na língua, do que a população em geral. As mulheres com DII têm um risco de cerca de 12 vezes maior de desenvolver cancro da cavidade oral, em comparação com um aumento de oito vezes nos homens com DII. Verificou-se uma incidência significativamente mais elevada de cancro da língua em doentes com DII (sempre maior nas mulheres do que nos homens). A idade média dos doentes com DII na altura do diagnóstico de cancro oral era de 44,5 anos, sendo que quatro dos 11 doentes tinham menos de 50 anos. O diagnóstico de cancro oral foi feito, em média, 17,6 anos após o diagnóstico de DII. Quatro dos 11 pacientes eram grandes fumadores e três dos 11 possuíam hábitos alcoólicos. Mais de metade dos pacientes (n=6) tomava azatioprina antes do diagnóstico do cancro. Sabe-se que as tiopurinas estão associadas a um risco acrescido de linfomas, alguns tipos de cancros da pele e do trato urinário, podendo haver uma associação entre as tiopurinas e o risco aumentado de cancro oral. Os dois pacientes que tiveram uma recidiva do cancro oral não estavam sob terapêutica imunossupressora. Contudo, a exposição a esta terapêutica não apresenta uma associação significativa com o aparecimento ou recidiva com tumores.

4.3. Wadhwa et al., 2016

O objetivo principal deste artigo é identificar se a DII está associada ao cancro de tiroide. Para o efeito utilizou-se a base de dados *National Inpatient Sample* (NIS), referente ao ano de 2012. Mais de 28 milhões de internamentos foram examinadas, das quais 289.935 eram por DII (grupo de estudo) e 315.145 estavam relacionadas à diverticulite (grupo controle). Uma comparação secundária também foi realizada para avaliar a consistência dos resultados, comparando a DII e duas outras condições não crónicas não ligadas a uma resposta imunitária: cólon atónico e obstipação crónica.

O estudo revelou que os pacientes com DII tiveram um risco significativamente maior de cancro da tiroide em comparação com os pacientes com diverticulite. Não foi observada diferença na prevalência de cancro de tiroide entre homens e mulheres com DII. Verificou-se que os pacientes com DC apresentavam 2,3 maior probabilidade de desenvolver cancro da tiroide do que os pacientes com diverticulite. Contudo, não se verificam diferenças na prevalência de cancro da tiroide entre pacientes com colite ulcerosa e diverticulite. Numa análise multivariada, a idade foi identificada como fator de proteção contra o desenvolvimento de cancro de tiroide, enquanto um índice de comorbilidade de *Charlson* mais elevado foi associado a um risco aumentado desse cancro. Além disso, a comparação secundária revelou que a DII apresentou maior prevalência de cancro de tiroide em comparação com os grupos de indivíduos com constipação crónica ou cólon atónico.

Os resultados sugerem um risco mais elevado de cancro oral nos doentes com DII, em particular nos doentes com DC. O estudo não menciona nenhuma relação com manifestações orais, embora estejam presentes no início da doença. O estudo apresenta muitas limitações, falta de informações clínicas específicas do paciente, nomeadamente o uso de medicação, ou valores analíticos. Esta condição não permitiu, por um lado, avaliar a associação entre uso de medicamentos e risco de cancro de tiroide, e por outro, se o diagnóstico de cancro de tiroide estava presente antes do diagnóstico de DII ou se ocorreu durante ao internamento.

4.4. Yver et al., 2017

Este estudo tem como objetivo descrever um caso de um indivíduo com CCE da laringe, cujas alterações observadas a nível tecidual se revelaram estar relacionadas com a DC anteriormente diagnosticada.

O indivíduo de 67 anos do sexo masculino, fumador, tinha sido diagnosticado com DC há sete anos. Foi submetido a uma traqueotomia depois de sofrer de odinofagia e dispneia durante três meses. Uma massa exofítica na base do seio piriforme direito foi identificada por exame endoscópico e tomografia computadorizada, resultando em obstrução da via aérea glótica. Foi, então, diagnosticado com carcinoma espinocelular localmente avançado do seio piriforme, que resultou em laringectomia total e hemitiroidectomia. Antes da cirurgia, notou-se uma expansão da ulceração do seio piriforme e uma biopsia da área revelou apenas inflamação crónica. Além disso, a análise da ulceração da mucosa do piriforme inferior revelou apenas tecido granular e um infiltrado de inflamação crónica. De forma evidente, estes resultados indicam que a DC, e não o CCE, foi o principal processo de degradação laríngea. Após a operação, a úlcera cicatrizou sem qualquer complicação da DC. Durante quase quatro anos de acompanhamento, o doente não desenvolveu cancro. Contudo, acabou por falecer de causa desconhecida.

Nesta situação, o primeiro diagnóstico deveria ter sido o cancro precoce num contexto de inflamação generalizada provocada pela DC. A disfunção laríngea é definida como uma sequela rara da DC, fora do intestino, fixada nas cordas vocais, na sequência de inflamação e fibrose da articulação cricoaritenóidea e da musculatura paraglótica. Tratou-se de uma disfunção irreversível que obrigou a uma laringectomia total. No entanto, esta situação evidencia como uma classificação incorreta de doença maligna, como a DC pode levar a um tratamento errado.

4.5. Nissen et al., 2018

O estudo avalia os fatores de risco e os resultados clínicos do CCP em pacientes com DII. Os dados de 5590 indivíduos foram usados em dois estudos retrospectivos de caso-controlo. Os dados foram extraídos através da Base de dados PALGA, o registo nacional de citopatologia e histopatologia da Holanda e do Registo de Cancro de Eindhoven (ECR). Com a base PALGA pretendeu-se identificar fatores de risco para o desenvolvimento de CCO (cancro da cavidade oral) e CF (carcinoma da faringe) em

doentes com DII. Os dados da ECR foram utilizados para comparar as características clínicas e os resultados de pacientes com CCP e DII com a população em geral.

Na altura do diagnóstico da DII, os controlos CCP eram geralmente mais velhos e predominantemente do sexo masculino. A utilização de esteroides pelos doentes com DII foi superior à dos controlos, o que pode representar um risco. No entanto, não se registaram diferenças estatísticas na utilização de tiopurinas e de terapêutica anti-TNF. O desenvolvimento de CCO em doentes com DII é influenciado pela idade aquando do diagnóstico da mesma. A localização da DC no trato gastrointestinal é outro fator de risco para estes pacientes. Na altura do diagnóstico de CCO, a idade média dos doentes com DII era inferior à dos controlos. Os casos de DII tinham uma taxa de sobrevivência inferior à dos controlos. Os doentes com carcinomas orofaríngeos HPV-positivos e HPV-negativos não apresentaram diferenças na sobrevivência.

Os resultados sugerem uma associação clara entre a DII e um risco aumentado de CCP, particularmente nos doentes com DC.

4.6. Harjunen et al., 2023

O objetivo principal deste artigo é avaliar o risco CCP nomeadamente CCE em indivíduos com DII em comparação com a população geral.

O estudo envolveu dados recolhidos entre 1995 e 2015, do registo de cuidados de saúde do Instituto Nacional Finlandês. Foram incluídos 70 567 indivíduos, com mais de 18 anos diagnosticados com DII, dos quais 19 694 com DC. Foram excluídos pacientes que tinham CCP antes do diagnóstico de DII. Apenas os casos de CCE foram incluídos nesta análise. Para avaliar o risco de CCP em pacientes com DII, os investigadores calcularam a taxa de incidência padronizada (SIR).

A idade média ao diagnóstico de CCP foi de 66 anos. Registou-se um intervalo médio de 6,82 anos entre o diagnóstico de DII e o diagnóstico do tumor. A incidência do CCE em doentes com DII verificou-se ser mais elevada do que na população finlandesa em geral. Quando analisados separadamente os dados relativos à DC e à colite ulcerosa, apenas os doentes com DC apresentaram uma prevalência substancialmente mais elevada de CCE. Além disso, na análise por género verificou-se que a incidência de CCE foi mais elevada nos homens com DC.

4.7. Gao et al., 2023

Este artigo explora as ligações entre a DII, como a DC e a colite ulcerosa, e o risco de 32 cancros localizados fora do cólon. As variações genéticas foram usadas como ferramentas para inferir ligações causais entre uma exposição (DII) e um resultado (cancros fora do cólon). Esta abordagem minimiza o viés de confusão frequentemente observado em estudos observacionais. O Consórcio Internacional para a Genética da DII utilizou dados de 12882 doentes provenientes de grandes bases de dados genómicas como variáveis instrumentais no Estudo de Associação do Genoma (GWAS).

De acordo com os resultados genéticos, a DII parece aumentar o risco de cancro oral, cancro da mama e cancro do cérebro. A solidez desta associação foi confirmada por uma análise de sensibilidade. Foram encontradas possíveis ligações entre a DC e o cancro do cérebro, bem como entre a DC e o melanoma maligno. A falta de provas de apoio nestas análises excluiu uma relação causal entre a colite ulcerosa e outros cancros. Quanto aos resultados da replicação do risco de cancro, foi estudado um efeito causal entre a DC e o mieloma múltiplo, bem como o cancro de pele maligno não-melanoma, mas a causalidade não foi confirmada.

Os autores reconhecem certas limitações, como a dependência dos dados genéticos disponíveis e a possibilidade de risco de viés residual. Além disso, a validade das ferramentas genéticas utilizadas e a complexidade das interações genótipo-ambiente restringem as análises da randomização mendeliana.

Em conclusão, vale a pena salientar a associação causal entre a DII (DC e colite ulcerosa) e o cancro oral, bem como a associação causal negativa entre a DC e o CF.

DISCUSSÃO

A DC, está associada a vários tipos de cancro intestinais e extraintestinais. Para além disto, no contexto da DC, várias manifestações da doença e suas terapias estão ligadas a um risco aumentado de desenvolvimento de carcinomas, nomeadamente CCP (Muhvić-Urek et al., 2016).

Analizados os artigos incluídos na presente revisão sistemática foi possível avaliar o risco de desenvolvimento de diferentes tipos de CCP, como da laringe, da faringe, da tiroide e da cavidade oral em indivíduos com DC.

Harjunen et al. (2023) demonstra que as pessoas com DC apresentam um maior risco de desenvolver CCE que a população em geral. No estudo de Yver et al. (2017), um caso de um homem com CCE da laringe, verificou-se que alterações tecidulares estavam associadas à DC previamente diagnosticada mostrando que a DC contribuiu para a carcinogénese. Resultados semelhantes foram também obtidos por van de Ven et al. (2020). Relativamente ao carcinoma da faringe, foram incluídos dois artigos nesta revisão sistemática, Nissen et al. (2018) verificou que a DII, em particular a DC, aumenta o risco de CF, registando uma taxa de sobrevivência menor para os pacientes com DII e carcinoma da faringe em comparação com a população em geral com carcinoma da faringe. Resultados semelhantes foram encontrados por Chen et al., 2022. No entanto, na análise genética de Gao et al. (2023) verificou-se uma associação causal negativa entre a DC e o CF.

No que diz respeito ao cancro da tiroide, os resultados obtidos nos dois artigos estudados são idênticos. Byun et al. (2015) relata um caso de um homem com DC que desenvolveu um CPT e no estudo de Wadhwa et al. (2016) os doentes com DII correm um risco acrescido de desenvolver este carcinoma, em particular os indivíduos com DC. Estes resultados estão de acordo com o estudo realizado por Moss et al (2006), onde mostrou pela primeira vez que o cancro da tiroide é mais frequente em pacientes com DC.

Em relação ao cancro da cavidade oral, vários estudos demonstraram que existe um risco aumentado de cancro oral em pacientes com DII, nomeadamente o cancro da língua (Gao et al.,2023; Katsanos et al., 2016). Também alguns investigadores encontraram esta associação, entre o risco aumentado de cancro e as DII, mas era maior nos doentes com DC (Chen et al.,2022; Nissen et al., 2018).

Quando se pretende avaliar o risco de cancro em indivíduos com DC em função do género, os resultados dos estudos observados são divergentes. No caso de Harjunen et al. (2023) este mostra que o CCP principalmente o de CCE apresenta um risco mais elevado na população masculina com DC e indo de encontro aos resultados apresentados por Nissen et al. (2018). Contudo, estes resultados são contraditórios aos de Katsanos et al. (2016), que verificaram um risco de cancro oral mais frequente nas mulheres com DC e ao de Wadhwa et al., (2016), que não registaram diferenças entre homens e mulheres.

A localização proximal da DC pode aumentar o risco para o desenvolvimento de CCP (Nissen et al., 2018), isto é, quanto mais próxima da cavidade oral estiverem as manifestações da DC, maior o risco de desenvolver um cancro na cavidade oral. Não foi encontrado nenhum outro artigo que refere este fator de risco, carecendo este possível fator de risco alvo de uma maior investigação.

A utilização frequente de tratamentos imunossuppressores frequentemente prescritos nesta patologia pode apresentar um fator de risco para o desenvolvimento de cancro. A longo prazo, estes doentes podem ter uma resposta imunitária diminuída, permitindo o desenvolvimento e a disseminação de células pré-cancerosas (Greuter et al., 2020). Apesar da sua notável eficácia no controlo da inflamação, agentes como as tiopurinas e os anticorpos anti-TNF podem reduzir a capacidade do sistema imunitário para identificar e eliminar células anormais, aumentando assim o risco de cancros, incluindo os CCP (Harjunen et al., 2023). No entanto, no que diz respeito ao CF, Nissen et al. (2018) salientaram que não foi provada qualquer diferença entre a toma ou a ausência de tratamento como a tiopurina ou os anti-TNF. Além disso, a associação dos imunossuppressores com infliximab é também bastante estudada. Byun et al. (2015) mencionaram o possível aumento do risco de desenvolver cancro quando se tomam imunossuppressores e infliximab em simultâneo. Lichtenstein et al. (2014) tentaram demonstrar que a combinação de fármacos imunossuppressores com infliximab leva a um aumento do risco de tumores malignos, não tendo sido estatisticamente significativo.

De acordo com o trabalho de Yver et al. (2017), os medicamentos para a DC podem atuar como cofatores na formação e progressão dos tumores. Não são conhecidos todos os mecanismos envolvidos na carcinogénese dos doentes com DC, mas é provável que estejam associados à inflamação crónica e à imunossupressão terapêutica (Carchman, 2019).

A inflamação persistente na DC pode promover a formação de tumores, induzir mutações celulares, alterar o ADN e fomentar um microambiente tumoral através da libertação de citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento. Isto pode facilitar a transformação maligna das células epiteliais na cavidade oral e noutras partes da cabeça e do pescoço (Nissen et al., 2018).

As alterações na saliva, que podem ser promovidas por infeções como por exemplo infeção por HPV, estão provavelmente também na origem da patogénese tumoral. Estima-se que 4,8% dos novos cancros que ocorrem anualmente em todo o mundo estejam relacionados com a infeção por HPV (Katsanos et al., 2016). Katsanos et al., (2016) destaca uma elevada prevalência de cancro oral, particularmente da língua, que pode estar relacionada com um maior risco de infeção oral e genital oncogénica por HPV nas mulheres do que nos homens. De acordo com os resultados deste artigo, as mulheres com DII têm um risco aumentado de esfregaços anormais em comparação com controlos saudáveis, e este risco é maior quando associado à infeção por HPV. No artigo de Nissen et al., (2018) verificou-se que os casos de DII foram diagnosticados com 52,2% (12/23) de carcinomas orofaríngeos HPV-positivos, sugerindo a possibilidade de cancros relacionados com o HPV. No entanto, não houve diferença na sobrevida entre carcinomas orofaríngeos HPV-positivos e HPV-negativos. D'souza et al., (2014) afirma que o ADN do HPV é normalmente detetado em pacientes com cancro da orofaringe no momento do diagnóstico. Este achado sugere que os indivíduos com HPV já estão predispostos ao cancro da orofaringe, sendo a DC um fator de risco adicional.

As manifestações orais estão muitas vezes presentes porque estão correlacionados com a atividade sistémica da doença (Pecci-Lloret et al., 2023). Apenas dois dos sete artigos da revisão se referem a manifestações orais nos seus participantes (Harjunen, et al., 2023; Yver et al., 2017;). Os sintomas orais comuns da DC que incluem ulcerações orais, queilite e aftas recorrentes, podem preceder ou seguir os sintomas intestinais. Neste artigo de Yver et al. (2017), foi mencionado um caso em que os sintomas orais conduziram a um tumor da laringe. A inflamação persistente e os danos repetidos nos tecidos podem levar a uma evolução maligna nas lesões crónicas e recorrentes. A importância de monitorizar as lesões orais em doentes com DII foi igualmente evidenciada por Katsanos et al. (2016), a fim de detetar sinais precoces de malignidade. Anteriormente, o mesmo autor referiu que as manifestações orais da DC aumentavam o risco de cancro oral, como líquen plano oral, leucoplasia, eritoplasia, eritroleucoplasia, sendo lesões potencialmente

malignas (Katsanos et al., 2015). Gao et al. (2023) mencionaram o *cobblestoning* da mucosa, as marcas na mucosa e a piostomatite vegetativa como manifestações orais. Foi interpretado que estas características patológicas são uma manifestação particular da inflamação sistémica na boca, mas a inflamação crónica como já referido pode levar a alterações genéticas que, a longo prazo, favorecem a formação de carcinomas. Além disso, a hipótese do eixo gengivo-intestinal sugere que a diversidade microbiana oral reduzida nos doentes com DII pode ser outro fator de risco para o cancro oral. Segundo Wadhwa et al. (2016), o aumento do risco de cancro oral deve-se a três fatores de risco concomitantes como a inflamação crónica, os tratamentos imunossupressores e as frequentes manifestações orais da DC. No entanto, a associação de cancros com as manifestações orais presentes em muitos pacientes com DC está muito pouco desenvolvida.

Nenhum estudo associa diretamente o tabagismo, o consumo de álcool e a dieta de um indivíduo com DC a um risco aumentado de CCP. Mas continuam a ser importantes potenciais fatores de risco (Katsanos et al., 2015). O hábito tabágico agrava a progressão da DC e estudos demonstraram que a cessação deste hábito reduz a frequência das exacerbações da DC em 65% (Johnson et al., 2005). Por conseguinte, é altamente provável que a exposição direta ao fumo do tabaco tenha um papel ativo no desenvolvimento da DC fora do intestino na mesma zona que o CCP. Também é de referir que uma correta higiene oral pode influenciar o desenvolvimento da DC e consequentemente, as suas complicações (Hlavaty et al., 2013). O estudo de van de Ven et al. (2020) combina o hábito tabágico a um risco aumentado de cancro da laringe nos pacientes com DII. Moss et al. (2006) demonstra que a exposição à radiação e a utilização de multivitaminas são fatores de risco para os doentes com DC.

Quanto à idade, esta continua a ser, em geral, um fator de proteção (Nissen et al., 2018; Wadhwa et al., 2016). A idade mais avançada aquando do diagnóstico de DII foi um fator de risco para que a DII desenvolvesse cancro da laringe no estudo de van de Ven et al. (2020).

Todos os artigos mencionados concordam que os dados sobre este tema são bastante limitados. É essencial realizar mais estudos para compreender melhor esta associação de forma a identificar os mecanismos subjacentes e criar estratégias de prevenção e tratamento eficazes para os doentes com DC. Os indivíduos com DC devem ser acompanhados por uma equipa multidisciplinar e devem efetuar exames regulares da

mucosa oral. Seria importante fazer uma avaliação clínica e patológica inicial exaustiva de quaisquer lesões inflamatórias coincidentes, em casos de suspeita de CCP em doentes com antecedentes de DC, quer tenham ou não manifestações conhecidas fora do intestino. Uma monitorização clínica rigorosa e a educação dos doentes são cruciais para um diagnóstico precoce de CCE e melhorar a qualidade de vida dos doentes com DC (Harjunen et al., 2023).

CONCLUSÃO

Os estudos incluídos nesta revisão sistemática evidenciaram uma tendência dos doentes que sofrem da DC terem um risco mais elevado de CCP. Esta associação deve-se sobretudo à inflamação crónica, aos tratamentos imunossupressores e às manifestações orais. Os sintomas orais, em particular, são sinais de alerta significativos e requerem uma atenção clínica específica de forma a evitar a sua evolução para tumores malignos.

Estes resultados têm implicações clínicas significativas. É importante monitorizar regularmente os doentes com DC para detetar sintomas orais e sinais precoces de malignidade. É crucial trabalhar em colaboração com gastroenterologistas, dentistas e oncologistas para garantir uma gestão eficaz da doença e do seu tratamento. O médico dentista está numa posição privilegiada para detetar as manifestações orais associadas à DC, que podem ser os únicos sinais de doença oculta em pacientes assintomáticos. Além disso, é importante consciencializar os doentes para os sintomas a que devem estar atentos e para a importância de os avaliar rapidamente em caso de novas lesões orais.

É necessária uma investigação mais alargada para compreender melhor os mecanismos subjacentes e desenvolver estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes.

BIBLIOGRAFIA

- Antunes, H., Patraquim, C., Baptista, V., & Silva Monteiro, L. (2015). Oral manifestations of Crohn's disease. *BMJ Case Rep.* <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-212300>
- Beaugerie, L., & Itzkowitz, S. H. (2015). Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*, 372(15), 1441–52. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1403718>
- Byun, J. M., Baek, S. K., Yoon, H.-J., Kim, S.-Y., Maeng, C. H., Park, T. S., Kim, H.-J., Choi, Y. Y., & Um, Y. J. (2015). Thyroid cancer and T lymphoblastic leukemia in Crohn disease : A case report and literature review. *Lab Med*, 46(2), 140–5. <https://doi.org/10.1309/LMU4KMJDRM3AD6FQ>
- Capodiferro, S., Maiorano, E., Limongelli, L., Tempesta, A., & Favia, G. (2019). Cheilitis and gingivitis as first signs of Crohn's disease in a pediatric patient. *Clin Case Rep.*, 7(2), 387–388. <https://doi.org/10.1002/ccr3.1975>
- Carchman, E. (2019). Crohn's disease and the risk of cancer. *Clin Colon Rectal Surg.*, 32(4), 305–313. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683923>
- Chen, G., Xie, J., Liang, T., Wang, Y., Liao, W., Song, L., & Zhang, X. (2022). Inflammatory Bowel disease promote oral cancer and pharyngeal cancer : New evidence of Mendelian randomization. *Acta Otolaryngol*, 142(2), 191–196. <https://doi.org/10.1080/00016489.2022.2035431>
- Chraïbi, I. (2022). Manifestations orales des maladies inflammatoires chroniques intestinales ou MICI. *Microbiologie et Parasitologie.* <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03634073>
- Dam, A. N., Berg, A. M., & Farraye, F. A. (2013). Environmental influences on the onset and clinical course of crohn's disease—part 1 : An overview of external risk factors. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*., 9(11), 711–717. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3995193/>
- D'Souza, G., Gross, N. D., Pai, S. I., Haddad, R., Anderson, K. S., Rajan, S., Gerber, J., Gillison, M. L., & Posner, M. R. (2014). Oral human papillomavirus (HPV) infection in HPV-positive patients with oropharyngeal cancer and their partners. *J Clin Oncol.*, 32(23), 2408–15. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.1341>
- Eckel, A., Lee, D., Deutsch, G., Maxin, A., & Oda, D. (2017). Oral manifestations as the first presenting sign of Crohn's disease in a pediatric patient. *J Clin Exp Dent*, 9(7), 934–938. <https://doi.org/10.4317/jced.53914>

- El Hadad, J., Schreiner, P., Vavricka, S.R., & Greuter, T. (2024). The genetics of inflammatory bowel disease. *Mol Diagn Ther*, 28(1), 27–35. <https://doi.org/10.1007/s40291-023-00678-7>
- Favia, G., Limongelli, L., Tempesta, A., Maiorano, E., & Capodiferro, S. (2020). Oral lesions as first clinical manifestations of Crohn's disease in paediatric patients: A report on 8 cases. *Eur J Paediatr Dent*, 21(1), 66–69. <https://doi.org/10.23804/ejpd.2020.21.01.13>
- Gao, H., Zheng, S., Yuan, X., Xie, J., & Xu, L. (2023). Causal association between inflammatory bowel disease and 32 site-specific extracolonic cancers : A Mendelian randomization study. *BMC Med*, 21(1), 389. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03096-y>
- Gormley, M., Creaney, G., Schache, A., Ingarfield, K., & Conway, D. I. (2022). Reviewing the epidemiology of head and neck cancer : Definitions, trends and risk factors. *Br Dent J*, 233(9), 780–786. <https://doi.org/10.1038/s41415-022-5166-x>
- Greuter, T., Vavricka, S., König, A., Beaugerie, L., & Scharl, M. (2020). Malignancies in inflammatory bowel disease. *Digestion*, 101(1), 136–145. <https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-02968245v1/document>
- Harjunen, A., Puolakkainen, E., Laine, H. K., & Rautava, J. (2023). Men with Crohn's disease may have an increased risk for head and neck squamous cell carcinoma — a nationwide register study. *Clin Oral Investig.*, 27(2), 625–630. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04762-w>
- Hlavaty, T., Toth, J., Koller, T., Krajcovicova, A., Oravcova, S., Zelinkova, Z., & Huorka, M. (2013). Smoking, breastfeeding, physical inactivity, contact with animals, and size of the family influence the risk of inflammatory bowel disease : A Slovak case-control study. *United European Gastroenterol J.*, 1(2), 109–119. <https://doi.org/10.1177/2050640613478011>
- Johnson, G., Cosnes, J., & Mansfield, J. (2005). Review article : Smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 21, 921–931. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02424.x>
- Katsanos, K. H., Roda, G., Brygo, A., Delaporte, E., & Colombel, J.-F. (2015). Oral cancer and oral precancerous lesions in inflammatory bowel diseases : A systematic review. *J Crohns Colitis*, 9(11), 1043–52. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv122>
- Katsanos, K. H., Roda, G., McBride, R. B., Cohen, B., & Colombel, J.-F. (2016). Increased risk of oral cancer in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.*, 14(3), 413–20. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.09.041>

- Lankarani, K. B., Sivandzadeh, G. R., & Hassanpour, S. (2013). Oral manifestation in inflammatory bowel disease : A review. *World J Gastroenterol*, *19*(46), 8571–8579. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i46.8571>
- Lichtenstein, G., Feagan, B., Cohen, R., Salzberg, B., Diamond, R., Langholff, W., Londhe, A., & Sandborn, W. (2014). Drug therapies and the risk of malignancy in Crohn's disease : Results from the TREATTM registry. *Am J Gastroenterol*, *109*(2), 212–23. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.441>
- Lourenço, S., Hussein, T., Bologna, S., Sipahi, A., & Nico, M. (2010). Manifestations of inflammatory bowel disease : A review based on the observation of six cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, *24*(2), 204–7. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03304.x>
- Magalhães, F.C.B., Melo Lima, E., Carpentieri-Primo, P., Menna Barreto, M., Souza Rodrigues, R., & Braz Parente, D. (2023). Crohn's disease : Review and standardization of nomenclature. *Radiol Bras*, *56*(2), 95–101. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2022.0082-en>
- Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Qureshi R, Mattis P, Lisy K, Mu P-F. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>
- Moss, A. C., Brennan, A. M., Cheifetz, A. S., & Peppercorn, M. A. (2006). Thyroid cancer and Crohn's disease : Association or coincidence ? *Inflamm Bowel Dis*, *12*(1), 79–80. <https://doi.org/10.1097/01.mib.0000192324.20545.bd>
- Muhvić-Urek, M., Tomac-Stojmenović, M., & Mijandrušić-Sinčić, B. (2016). Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, *22*(25), 5655–5667. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i25.5655>
- Murata, M. (2018). Inflammation and cancer. *Environ Health Prev Med.*, *23*(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s12199-018-0740-1>
- Nadeem, M. S., Kumar, V., Al-Abbasi, F. A., Kamal, M. A., & Anwar, F. (2020). Risk of colorectal cancer in inflammatory bowel diseases. *Semin Cancer Biol* ., *64*, 51–60. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.05.001>
- Nayl, C. É. M. (2020). Manifestations buccales inaugurales d'une maladie de Crohn chez l'enfant : 2 cas. *Science Du Vivant*. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03160271>

- Nissen, L. H. C., Derikx, L. A. A. P., Jacobs, A. M. E., van Herpen, C. M., Kievit, W., Verhoeven, R., van den Broek, E., Bekers, E., & van den Heuvel, T. (2018). Risk factors and clinical outcomes of head and neck cancer in inflammatory bowel disease : A nationwide cohort study. *Inflamm Bowel Dis*, 24(9), 2015–2026. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy096>
- Padmavathi, B., Sharma, S., Astekar, M., Rajan, Y., & Sowmya, G. (2014). Oral Crohn's disease. *J Oral Maxillofac Pathol*, 18(1), 139–42. <https://doi.org/10.4103/0973-029X.141369>
- Pecci-Lloret, M.P., Ramirez-Santisteban, E., Hergueta-Castillo, A., Guerrero-Gironés, J., & Oñate-Sánchez, R.E. (2023). Oral manifestations of crohn's disease : A systematic review. *J Clin Med*, 12(20), 6450. <https://doi.org/10.3390/jcm12206450>
- Peyrin-biroulet, L., Khosrotehrani, K., & Carrat, F. (2011). Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 141(5), 1621–1628. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.050>
- Ranasinghe, I.R., Tian, C., & Hsu, R. (2024). *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28613792/>
- Reszczyńska, M., Poniewierka, E., Waśko-Czopnik, D., & Paradowski, L. (s. d.). Doença de Crohn no trato gastrointestinal superior. Experiência própria e revisão da literatura. *Gastroenterol. Rev./Przegląd Gastroenterol*, 6, 23–29. <https://doi.org/doi:10.5114/pg.2011.20104>
- Sbeit, W., Kadah, A., Mahamid, M., Karayanni, H., Mari, A., Tali, S., Srouji, S., & Khoury, T. (2020). Oral manifestations of inflammatory bowel disease : The neglected piece of the puzzle. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 32(11), 1422–1431. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001918>
- Scheper, H.J., & Brand, H.S. (2002). Oral aspects of Crohn's disease. *Int Dent J*, 52(3), 163–72. <https://doi.org/10.1111/j.1875-595x.2002.tb00622.x>
- Sokol, H., Jegou, S., McQuitty, C., Straub, M., Leducq, V., Landman, C., Kirchgesner, J., Le Gall, G., Bourrier, A., Nion-Larmurier, I., Cosnes, J., Seksik, P., Richard, M. L., & Beaugerie, L. (2017). Specificities of the intestinal microbiota in patients with inflammatory bowel disease and Clostridium difficile infection. *Gut Microbes*, 9(1), 55–60. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1361092>

- Tan, C. X. W., Brand, H. S., de Boer, N. K. H., & Forouzanfar, T. (2016). Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations : Part 1 : Crohn's disease. *Br Dent J*, 221(12), 794–799. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2016.954>
- Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J.-F., & Peyrin-Biroulet, L. (2017). Crohn's disease. *Lancet*, 389(10080), 1741–1755. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31711-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31711-1)
- van der Sloot, K.W. J., Weersma, R.K., Alizadeh, B.Z., & Dijkstra, G. (2020). Identification of environmental risk factors associated with the development of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 14(12), 1662–1671. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa114>
- van de Ven, S. E. M., Derikx, L. A. A. P., Nagtegaal, I. D., van Herpen, C. M., Takes, R. P., Melchers, W. J. G., Pierik, M., van den Heuvel, T., & Ver, R. H. A. (2020). Laryngeal carcinoma in patients with inflammatory bowel disease : Clinical outcomes and risk factors. *Inflamm Bowel Dis* ., 26(7), 1060–1067. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz210>
- Verstockt, B., Salas, A., Sands, B. E., Abraham, C., Leibovitzh, H., Neurath, M. F., & Vande Casteele, N. (2023). IL-12 and IL-23 pathway inhibition in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 20(7), 433–446. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00768-1>
- von Roon, A. C., Reese, G., Teare, J., Constantinides, V., Darzi, A. W., & Tekkis, P. P. (2007). The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*, 50(6), 839–855. <https://doi.org/10.1007/s10350-006-0848-z>
- Wadhwa, V., Lopez, R., & Shen, B. (2016). Crohn's disease is associated with the risk for thyroid cancer. *Inflamm Bowel Dis*, 22(12), 2902–2906. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000963>
- Woo, V. L. (2015). Oral manifestations of crohn's disease : A case report and review of the literature. *Case Rep Dent*. <https://doi.org/10.1155/2015/830472>
- Yver, C., Jhala, D., Muir, A., & Basu, D. (2017). Managing head and neck malignancy arising in a field of Crohn disease inflammation : Report of a case. *Ear Nose Throat J*, 96(10-11). <https://doi.org/10.1177/0145561317096010-1101>
- Zhao, M., Gönczi, L., Lakatos, P.L., & Burisch, J. (2021). The burden of inflammatory bowel disease in europe in 2020. *J Crohns Colitis*, 15(9), 1573–1587. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab029>

ANEXOS

Anexo A

Checklist para estudos de Coorte

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR COHORT STUDIES

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

Anexo B

Checklist para estudos de casos controle

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR CASE CONTROL STUDIES

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the groups comparable other than the presence of disease in cases or the absence of disease in controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were cases and controls matched appropriately?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were the same criteria used for identification of cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Was exposure measured in a standard, valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Was exposure measured in the same way for cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was the exposure period of interest long enough to be meaningful?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)

Anexo C

Checklist para estudos de relatos de caso

JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR CASE REPORTS

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were patient's demographic characteristics clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Was the patient's history clearly described and presented as a timeline?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Were diagnostic tests or assessment methods and the results clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Was the intervention(s) or treatment procedure(s) clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Was the post-intervention clinical condition clearly described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were adverse events (harms) or unanticipated events identified and described?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Does the case report provide takeaway lessons?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Overall appraisal: Include Exclude Seek further info

Comments (Including reason for exclusion)
