



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
MESTRADO EM ODONTOLOGIA
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM CLÍNICA INTEGRADA

NANCY VANESSA RODRIGUES BATISTA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA REUMÁTICA IMUNOLOGICAMENTE MEDIADA
E CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO: revisão sistemática e metanálise**

**Recife
2021**

NANCY VANESSA RODRIGUES BATISTA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA REUMÁTICA IMUNOLOGICAMENTE MEDIADA
E CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO: revisão sistemática e metanálise**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Odontologia. Área de concentração em Clínica Integrada.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Alcino Monteiro Gueiros

Coorientador: Prof. Dr. Henrique de Ataíde Mariz

Recife

2021

Ficha catalográfica elaborada pela
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4-1790

R696a	<p>Rodrigues, Batista, Nancy Vanessa Associação entre doença reumática imunologicamente mediada e câncer de cabeça e pescoço: revisão sistemática e metanálise / Nancy Vanessa Rodrigues Batista. - 2022. 55 f.: il.</p> <p>Orientador: Luiz Alcino Monteiro Gueiros. Coorientador: Henrique de Ataíde Mariz. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde (CCS). Pós-graduação em Odontologia. Recife, 2022. Inclui referências, apêndice e anexo.</p> <p>1. Doenças reumáticas autoimunes sistêmicas. 2. Neoplasias de Cabeça e Pescoço. 3. Revisão sistemática. 4. Metanálise. I. Gueiros, Luiz Alcino Monteiro (Orientador). II. Mariz, Henrique de Ataíde (coorientador). III. Título.</p> <p>617.6 CDD (22.ed.)</p>	UFPE (CCS2022-071)
-------	---	--------------------

NANCY VANESSA RODRIGUES BATISTA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA REUMÁTICA IMUNOLOGICAMENTE MEDIADA
E CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO: revisão sistemática e metanálise**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Odontologia da Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Odontologia. Área de concentração: Clínica Integrada

Aprovado em: 30/08/2021.

Orientador:

Prof. Dr. Luiz Alcino Monteiro Gueiros

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Andrea Lemos Bezerra de Oliveira (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof.^a Dr.^a Andréa Tavares Dantas (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof.^a Dr.^a Angela Luzia Branco Pinto Duarte (Presidente)
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico esta dissertação:

A Jorge e Abigail, presentes desde o início.

À Nathália e Nívea, que apreciam uma boa leitura.

A Rodrigo, toda minha afeição.

A Pedro e Isadora, o melhor de mim.

E a você, caro leitor.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, pelo dom da vida e por colocar no meu caminho anjos que me ajudaram a alcançar meus objetivos.

À UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO, em nome do reitor Alfredo Macedo Gomes.

Ao PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA, em nome do coordenador Jair Carneiro Leão.

À equipe de professores, sem os quais não chegaria até aqui. Em especial ao orientador Prof. Dr. Luiz Alcino, e ao coorientador Prof. Dr. Henrique Mariz meus sinceros agradecimentos pela disponibilidade, compreensão e apoio ao longo de todo o trabalho.

Aos amigos do mestrado, pela companhia e inúmeras experiências trocadas em particular a Elma pela parceria no desenvolvimento da revisão e a Remberto cuja habilidade estatística trouxe calma ao caos numérico.

À minha família, cujo amor se mostrou um abrigo seguro nos momentos mais difíceis, a minha sincera gratidão.

À equipe de funcionários e a todos que foram indispensáveis na realização deste sonho.

“O sonho é que leva a gente para frente. Se a gente for seguir a razão, fica aquietado acomodado.” (SUASSUNA, 2014,n.p.).

RESUMO

Verificar a força de associação, através do risco, entre as doenças autoimunes reumáticas e o câncer de cabeça e pescoço, utilizando estudos observacionais. Foi realizada busca nas bases de dados: MEDLINE via PubMed (1966 até 2018); EMBASE (1980 até 2021); LILACS (1982 até 2019); The Cochrane Library (1994 até 2020); CINAHL (1982 até 2021); Scopus (2005 até 2021); Web of Science (1899 até 2021); Google Scholar (2004 até 2021). Na metanálise, o risco de câncer de cabeça e pescoço foi avaliado usando a razão de incidência padrão (SIR). O protocolo foi publicado no PROSPERO com o número de registro: CRD42020197827. Nossa busca identificou 1.027 registros, dos quais 23 estudos incluindo 236.993 pacientes foram elegíveis para o estudo. O risco geral de câncer de cabeça e pescoço foi significativamente maior em pacientes com doenças reumáticas autoimunes do que na população em geral (meta-SIR 2,74 - IC 95%: 1,66 - 4,53). A análise de subgrupo observou um risco aumentado de câncer de cabeça e pescoço nas miopatias inflamatórias idiopáticas (SIR 28.35 – IC 95%: 20.45 – 39.30), esclerose sistêmica (SIR 3.67 – IC 95%: 2.03 – 6.62), síndrome de Sjogren (meta-SIR 2.62 - IC 95%: 2,03 - 3,37); lúpus eritematoso sistêmico (meta- SIR 2.15 - IC 95%: 1.57 – 2.96); e não observou aumento do risco para artrite reumatoide (meta- SIR 1.09 - IC 95%: 0.69 – 1.72). Não foi encontrado viés de publicação ($p=0.6854$). Pacientes com LES apresentam o dobro de risco para o desenvolvimento de câncer em relação à população geral, com uma confiança moderada da estimativa do efeito. Já SS, ES e MII o risco de câncer também apresentam risco para câncer, porém com um grau de certeza da evidência baixo e o risco para AR foi nulo com a certeza da evidência muito baixa. Portanto, recomenda-se aos profissionais de saúde atenção no atendimento de pacientes com essas doenças.

Palavras-chave: doenças reumáticas autoimunes sistêmicas; câncer de cabeça e pescoço; revisão sistemática; meta-análises

ABSTRACT

To verify the strength of association, through risk, between rheumatic autoimmune diseases and head and neck cancer, using observational. A search was performed in the following databases: MEDLINE via PubMed (1966 to 2018); EMBASE (1980 to 2021); LILACS (1982 to 2019); The Cochrane Library (1994 to 2020); CINAHL (1982 to 2021); Scopus (2005 to 2021); Web of Science (1899 to 2021); Google Scholar (2004 to 2021). In the meta-analysis, the risk of head and neck cancer was assessed using a standard odds ratio (SIR). The protocol was published with the CRD42019993. Our number 23 in the search 066search project 1027, of which 23 studies including 23993 were registered to determine the study. The overall risk of head and neck cancer was significantly higher in patients with rheumatic autoimmune diseases than in the general population (meta-SIR 2.74 - 95% CI: 1.66 - 4.53). A subgroup analysis observed an increased risk of head and neck cancer in idiopathic inflammatory myopathies (SIR 28.35 – 95% CI: 20.45 – 39.30), systemic sclerosis (SIR 3.67 – 95% CI: 2.03 – 6.62), Sjogren's syndrome (meta-SIR 2.62 - 95% CI: 2.03 - 3.37); systemic lupus erythematosus (meta-SIR 2.15 - 95% CI: 1.57 – 2.96); and observed no increased risk for rheumatoid arthritis (meta-SIR 1.09 - 95% CI: 0.69 – 1.7). No publication bias was found ($p=0.6854$). Patients with SLE pose twice the risk to the general population, with a relation to cancer prediction. Already SS, ES and MII the risk of cancer also present a risk of cancer, however with a risk of serious cancer and the risk for was null with a probable certainty of very low. Therefore, it is recommended that health professionals pay attention to the care of patients with these diseases.

Keywords: systemic autoimmune rheumatic diseases; head and neck cancer; systematic review; meta-analyzes

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura	1 – Diagrama de seleção dos artigos	32
Gráfico	1 – Metanálise dos artigos elegíveis avaliando a SIR de câncer de cabeça e pescoço em pacientes com doenças autoimunes reumáticas	36
Gráfico	2 – Gráfico de funil para verificar o viés de publicação dos artigos elegíveis da metanálise	37
Gráfico	3 – Teste de Egg para avaliar viés de publicação dos artigos elegíveis da metanálise	37
Gráfico	4 – Diagrama de Galbraith para avaliar a extensão da heterogeneidade entre os estudos	38
Gráfico	5 – Principais achados nas análises de subgrupos da metanálise	39

LISTA DE TABELAS

Tabela	1- Critérios de inclusão para cada domínio do PECOS	20
Tabela	2 - Termos de pesquisa específicos para cada banco de dados	21
Tabela	3- Risco de viés em estudos de coorte com base na Escala de Avaliação de Qualidade de NewcastleOttawa, 1993- 2020	24
Tabela	4- <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> (GRADE) Perfil de evidência para câncer de cabeça e pescoço em LES, SS, AR, ES, MII, 1997-2020	27
Tabela	5- Metarregressão com a covariável tipo de doenças reumáticas autoimune	40
Tabela	6- Detecção de outliers	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACG	Arterite de células gigantes
AR	Artrite reumatoide
DM	Dermatomiosite
DRIM	Doença reumática imunomediada
E	Esperados
EBV	Vírus Epstein Barr
ES	Esclerose Sistêmica ou escleroderma
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation</i>
HPV	Papiloma vírus humano
IC	Intervalo de confiança
LES	Lupús eritematoso sistêmico
LNH	Linfoma não-Hodgkin
LogSIR	Logaritmo da razão de incidência padronizada
MII	Miopatia inflamatória idiopática
MOOSE	Metanálise de Estudos Observacionais em Epidemiologia
O	Observados
PECOS	População Exposição Comparação Desfecho Estudo
PM	Polimiosite
PMR	Polimialgia reumática
PROSPERO	Base de registro de protocolos de revisões sistemáticas
SE	Erro
SIR	Razão de incidência padronizada
SS	Síndrome de Sjögren

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.2	JUSTIFICATIVA	18
2	OBJETIVO	19
3	MATÉRIAS E MÉTODOS	20
3.1	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	20
3.1.1	Questão de estudo	20
3.1.2	Critérios de inclusão	21
3.2	ESTRATÉGIA DE PESQUISA	21
3.3	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	23
3.4	PROCESSO DE COLETA DE DADOS	23
3.5	PROCEDIMENTOS	23
3.5.1	Avaliação de qualidade	24
3.5.2	Certeza da evidência	26
3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
3.7	ANÁLISES ADICIONAIS	30
4	RESULTADOS	31
4.1	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	31
4.2	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS	33
4.3	RISCO DE VIÉS E QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS	34
4.4	SÍNTESE DE RESULTADOS	35
4.5	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PARA DOENÇA REUMÁTICA IMUNOLOGICAMENTE MEDIADA	38
4.6	METARREGRESSÃO	39
4.7	DETEÇÃO DE OUTLIERS	40
5	DISCUSSÃO	42
6	CONCLUSÃO	46
	REFERÊNCIAS	47
	APÊNDICE A- PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	51
	ANEXO A- CHECKLIST MOOSE	54

1 INTRODUÇÃO

A relação entre doença reumática imunologicamente mediada (DRIM) e câncer é complexa, diversos fatores estão envolvidos como a autoimunidade, associação com patógenos infecciosos como o papiloma vírus humano (HPV) e o vírus Epstein-Barr (EBV), além do tratamento da doença de base com medicamentos imunossupressores, os quais podem suprimir a via imunológica que evita a proliferação de células neoplásicas (BALBI, 2020).

As DRIM estão ligadas a ativação de linfócitos T e B autorreativos e à liberação de citocinas pró-inflamatórias que podem aumentar o risco de neoplasias. Essas doenças reumáticas imunologicamente mediadas, tais como a artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), Síndrome de Sjögren (SS), Esclerose Sistêmica (ES), miopatia inflamatória idiopática (MII) e polimialgia reumática/ arterite de células gigantes (PMR/ACG) serão abordados nesse estudo, sendo analisadas por diversos autores cujos relatos estão em busca da relação entre os fatores desencadeantes e a susceptibilidade em desenvolver o carcinoma (MACHADO; SOUSA BRAZ, DE; FREIRE, 2014).

Uma das DRIM é a AR que consiste em uma enfermidade que acomete as membranas sinoviais das articulações periféricas. Estima-se que atinja cerca de 0,5% a 1% da população geral, com predileção pelo sexo feminino e geralmente atinge a faixa etária de 30 a 50 anos. Uma das manifestações características é o comprometimento simétrico das articulações, frequentemente das mãos e dos pés. É uma doença com caráter crônico e destrutivo, acarretando uma limitação funcional. Pessoas com Artrite reumatoide avançada podem ter uma menor sobrevida reforçando o caráter grave da doença. (MOTA et al,2012).

O risco aumentado de neoplasias nessa patologia inclui alguns mecanismos como a estimulação imunológica duradoura podendo acarretar seleção clonal e predispor células B CD5+ a se transformarem em células cancerosas, diminuindo a função e a quantidade de linfócitos T supressores (MACHADO; SOUSA BRAZ, DE; FREIRE, 2014). Indivíduos com AR apresentam uma propensão maior de desenvolver qualquer malignidade em relação à população geral, as taxas de linfoma e câncer no pulmão são as mais elevadas, em contrapartida as taxas de câncer de cólon podem ser baixas em pacientes com AR (CAPPELLI *et al.*, 2017).

Outra doença reumática imunologicamente mediada é o LES que consiste em uma doença com alterações no sistema imune e considerável expressão de autoanticorpos. Comumente, a doença tem um padrão de inflamação com períodos de atividade e remissão. De etiologia ainda não totalmente esclarecida, mas que tem correlação genética. Outros fatores etiopatogênicos podem estar vinculados ao início da doença, como o meio ambiente, desregulação imunológica, estresse, agentes infecciosos e uso prolongado de medicamentos (O'NEILL; CERVERA, 2010).

O LES acomete mais frequentemente mulheres entre a segunda e quarta década de vida. A proporção de mulheres afetadas é estimada em 9:1 em relação aos homens, sugerindo que hormônios femininos possam ser os gatilhos para o desenvolvimento da doença (KAUL *et al.*, 2016). Universalmente, a prevalência fica em torno de 12 a 50 doentes por 100.000 habitantes, valores condicionados à localização geográfica e etnia (ALBILIA *et al.*, 2007).

Em 2003 Ragnarsson *et al.* sugeriu um aumento da incidência de câncer de pele e provavelmente linfoma, em pacientes com LES. Como Bjornadal *et al.*, em 2002, eles encontraram um risco aumentado de câncer em geral em pacientes com LES, principalmente devido a linfoma, câncer de pulmão e carcinoma de células escamosas. Em pacientes com LES, a expectativa de vida é reduzida devido a danos a órgãos, infecções e aumento da morbidade cardiovascular. A contribuição do câncer para o aumento da mortalidade não é clara, mas estudos anteriores relataram o câncer como causa básica de morte em 6 a 7% de todas as mortes (RAGNARSSON; GRÖNDAL; STEINSSON, 2003), (BJÖRNÅDAL *et al.*, 2002).

Outros achados clínicos do LES como a xerostomia e a xeroftalmia, podem estar associados à síndrome de Sjögren Aproximadamente 30% das pessoas com doenças autoimunes apresentam a SS. Essa relação entre LES e SS varia de 19 a 33% (MCDONAGH *et al.*, 2000).

Há uma grande lacuna entre os primeiros sintomas e o diagnóstico na SS, cerca de 6 a 10 anos (PSIANOU *et al.*, 2018). O sintoma da hipossalivação na SS está correlacionado com a predisposição à cárie dentária, ulcerações orais e faringite não infecciosa recorrente. Candidíase oral e infecções secundárias também são comuns devido ao uso de corticosteroide, que é utilizado no tratamento do LES. (ATHERLEY & TAYLOR, 2012).

A SS é uma das três desordens autoimunes mais comuns, apresentando um risco geral de câncer maior do que na população em geral. Na literatura é cada vez maior o número de estudos que exploram a associação entre o risco de linfoma não-Hodgkin e pacientes com SS (LIANG *et al.*, 2014).

Em uma metanálise com 14 estudos envolvendo mais de 14.523 pacientes, observou-se que a SS é significativamente associada a riscos aumentados de malignidade, linfoma não-Hodgkin (LNH) e câncer de tiróide. No entanto, não se sabe ainda se o aumento aparente do risco de malignidade em pacientes SSp é devido à alta prevalência de LNH nesse grupo (LIANG *et al.*, 2014).

Trataremos também da ES em relação ao desenvolvimento do câncer. A ES é uma enfermidade imunologicamente mediada rara que se manifesta por alterações degenerativas, e cicatrizes na pele, articulações, órgãos e vasculopatia de pequenos vasos, acarretando em um mau prognóstico com diminuição da expectativa de vida.(KUO *et al.*, 2012)

A interação entre essas duas entidades é provavelmente complexa e bidirecional, com muitas ligações potenciais entre as duas doenças, incluindo terapias imunossupressoras ou danos causados pelo desencadeamento da doença maligna, ou uma exposição genética ou ambiental compartilhada (IGUSA *et al.*, 2018).

Um estudo prospectivo, com uma grande e bem definida coorte de ES investigou respostas imunes específicas da esclerodermia e fenótipos clínicos associados com um risco maior de certos tipos de câncer. Seus resultados sugeriram que a segregação por características clínicas e resposta de autoanticorpo identifica subgrupos de esclerodermia com riscos distintos de câncer geral e de tipos específicos de câncer (IGUSA *et al.*, 2018).

Assim, tipos de tumor que são mais vistos na esclerodermia incluem pulmão, fígado, esôfago, cavidade oral, tireoide, melanoma e malignidades hematológicas. Recentes dados demonstraram que o risco para tipos específicos de tumor pode variar dependendo de duração da doença de esclerodermia, tipo de auto anticorpo e subconjunto cutâneo (IGUSA *et al.*, 2018).

Será abordada também a MII que pode se manifestar de duas formas a dermatomiosite (DM) e a polimiosite (PM). Essas enfermidades afetam principalmente músculo esquelético proximal e pele. A manifestação é diversa, podendo ter recidiva, remissão ou uma progressão aguda e até fatal. A associação entre DM e PM com neoplasias torna o prognóstico um dos piores dentre as doenças do tecido conjuntivo (KUROKI *et al.*, 2011).

O tipo histológico de tumor que mais afeta os pacientes com MII é o adenocarcinoma podendo afetar os ovários o trato gastrointestinal, o pulmão e as mamas. Também existem descrições de linfomas não-Hodgkin, câncer escamoso de cabeça e pescoço afetando os indivíduos com essa doença (CAPPELLI AND SHAH, 2020).

Outras doenças reumáticas que também tem predisposição ao surgimento de câncer são a polimialgia reumática (PMR) e arterite de células gigantes (ACG) ambas são distúrbios que comumente ocorrem juntas, porém parecem ser uma única doença com diferentes manifestações clínicas, que apresentam características semelhantes clinicamente. Nessas enfermidades acontecem inflamações no revestimento das articulações ou vasos que são devido à produção exagerada de citocinas inflamatórias vindas dos macrófagos (JI *et al.*, 2010). Uma razão de risco de 1,14 para desenvolver neoplasias em pacientes com PMR e ACG foi encontrada em uma revisão sistemática (UNGPRASERT *et al.*, 2014).

O câncer de cabeça e pescoço é uma nomenclatura genérica utilizada para agrupar neoplasias situadas no aparelho aerodigestivo superior, incluindo as regiões de cavidade oral, faringe, laringe e tireoide. A porcentagem de neoplasias que surgem na cavidade oral corresponde a 40% e engloba o assoalho bucal, língua, base da língua, palato duro e lábios. Na faringe são aproximadamente 15% atingindo a orofaringe, hipofaringe e nasofaringe. As neoplasias na laringe correspondem a cerca de 25% e o restante em glândulas salivares e tireóide. (ALVARENGA *et al.*, 2008).

O Observatório Global do Câncer, da Organização Mundial da Saúde, apresentou o número de novos casos que ocorreram em 2020: câncer de lábio e cavidade oral com 377.713, glândulas salivares com 53.583, orofaringe com 98.412, nasofaringe com 133.354 (região com maior incidência foi a Ásia), hipofaringe com

84.254 novos casos. Foi apresentado ainda o número de mortes em 2020, causadas por: câncer de lábio e cavidade oral com 177.757, glândulas salivares com 22.778, hipofaringe com 48.143, nasofaringe 80.008, hipofaringe com 38.599. Sendo em todos esses sítios, a Ásia o continente com maior incidência, maior mortalidade e com a maior prevalência nos últimos 5 anos. (GLOBOCAN, 2021).

Em uma estimativa de novos casos de câncer invasivo nos EUA, no total haverá 1.898.160 casos de câncer diagnosticados, o equivalente a 5.200 novos casos por dia. Desses podem-se observar que as malignidades que afetam a região de cabeça e pescoço apresentam os seguintes valores: cavidade oral e faringe com 54.010, esôfago com 19.260, laringe com 12.620, olhos e órbita com 3.320, cérebro e sistema nervoso com 24.530, tireoide com 44.280. Além disso, pode ser observada ainda a estimativa para os linfomas com um total de 90.390, sendo 8.830 de linfomas Hodgkin e 81.560 de linfomas não-Hodgkin (SIEGEL *et al.*, 2021)

As taxas de mortalidade estão aumentando para câncer de cavidade oral e faringe em 0,5% ao ano de 2009 a 2018, embora, consistentemente com a incidência (HOWLADER *et al.*, 2020; JEMAL *et al.*, 2013; BROUWER *et al.*, 2016, SIEGEL *et al.*, 2021), esta tendência esteja confinada a subsítios associados ao HPV. A taxa de mortalidade aumentou cerca de 2% ao ano para câncer de língua, amígdala e orofaringe, porém diminuiu em cerca de 1% ao ano para outras malignidades de cavidade oral (SIEGEL *et al.*, 2021).

No Brasil, estima-se que no ano de 2020 aproximadamente 15.210 pessoas tenham sido diagnosticadas com câncer de cavidade oral por 100 mil habitantes, com valores de 11.200 para o sexo masculino e 4.010 para o sexo feminino. Em laringe foram estimados 7.650 indivíduos, sendo 6.470 nos homens e 1.180 nas mulheres e nas glândulas tireoides 14.260, sendo 2.310 nos homens e 11.950 nas mulheres. O número de óbitos por câncer de cabeça e pescoço em 2019 foram 13.289 pessoas correspondendo a uma taxa de 4.08 % da mortalidade geral (INCA, 2021).

Existem diferentes tipos de linfomas da cabeça e pescoço, e o tipo vai depender da localização. Nas tonsilas palatinas, tonsilas valais linguais e tonsilas faríngeas, o processo benigno mais comum é a hiperplasia linfoide, já o linfoma mais frequente nesse local é o linfoma B de grande célula difusa. Nos seios da face e na

cavidade nasal, os linfomas T/NK são frequentes, podendo estar associados ao vírus Epstein Barr (EBV). Dentre os linfomas da glândula salivar o mais comum é o linfoma da zona marginal. Na cavidade oral o linfoma plasmoblástico é o mais evidente, apesar de ser raro. O linfoma de Burkitt, também é encontrado na região de cabeça e pescoço (COSTES, 2009).

Os linfomas correspondem a 10% das neoplasias malignas, e cerca de metade dessas acometem a cabeça e o pescoço. Os linfomas periféricos podem ser confundidos com afecções dermatológicas, a exemplo da macrocheilia crônica que acomete o lábio (DURÁN *et al.*, 2011).

Com relação à análise e avaliação da incidência de pacientes com câncer, não pode ser estimada apenas por taxas brutas de incidência, sem ajustar para a incidência esperada de indivíduos pareados por idade e sexo de uma população e região. A Razão de Incidência Padronizada *SIR* (acrônimo em inglês de *Standardized Incidence Ratio*) fornece uma estatística resumida da população. Um *SIR* é uma proporção de casos de incidentes reais e esperados para uma determinada população.

Vários estudos calcularam a *SIR* para câncer de cabeça e pescoço em pacientes com DRIM. No entanto, a magnitude desse número variou notavelmente de 0,70 a 28,35 em diferentes estudos coortes [(PARIKH-PATEL *et al.*, 2009); (CHEN, 2010)]. Essas diferenças destacam as lacunas no entendimento atual de incidência de câncer. Ainda faltam revisões sistemáticas e metanálises com o objetivo de resumir esses dados.

1.2 JUSTIFICATIVA

Diante dessas inconsistências na literatura e da lacuna no conhecimento, é necessário sintetizar os dados entre os estudos. A revisão sistemática pode auxiliar a fornecer dados sobre a incidência de câncer de cabeça e pescoço na população com doença reumática imunologicamente mediada essencial para auxiliar o processo de decisão de políticas públicas de saúde.

2 OBJETIVO

2.1 GERAL

- Avaliar o risco de câncer de cabeça e pescoço em indivíduos portadores de doença reumática imunologicamente mediada, incluindo artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, esclerose sistêmica, polimialgia reumática/arterite de células gigantes e miopatia inflamatória idiopática

2.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar o risco de câncer associado a artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, esclerose sistêmica, polimialgia reumática/arterite de células gigantes e miopatia inflamatória idiopática incluídas no estudo;
- Avaliar o viés de publicação
- Realizar uma análise de sensibilidade em relação aos desenhos de estudos de coortes retrospectivos e coortes prospectivos.
- Realizar uma análise de sensibilidade em relação às doenças reumáticas, incluindo artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, esclerose sistêmica e miopatia inflamatória idiopática

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão sistemática e metanálise foram conduzidas seguindo as diretrizes de Metanálise de Estudos Observacionais em Epidemiologia (MOOSE) (STROUP *et al.*, 2000).

O protocolo foi publicado prospectivamente no banco de dados PROSPERO do Centro de Revisões e Disseminação da Universidade de York (número de registro CRD42020197827. Website: <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>).

3.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

3.1.1 Questão de estudo

Nosso objetivo foi responder a seguinte pergunta: “Pacientes com doença reumática imunologicamente mediada têm maior chance de desenvolver câncer de cabeça e pescoço em comparação com indivíduos saudáveis?” A declaração PECOS (MORGAN *et al.*, 2018) detalhada é apresentada na tabela 1.

Tabela 1. Critérios de inclusão para cada domínio do PECOS

Acrônimo	Definição	Descrição
P	População	Pacientes com doença reumática imunologicamente mediada
E	Exposição	Doença reumática
C	Comparação	Indivíduos saudáveis
O	<i>Outcome</i> (desfecho)	Incidência de câncer de cabeça e pescoço confirmada por diagnóstico patológico ou códigos de Classificação Internacional de doenças apresentados como razão de incidência padronizada (SIR) e intervalos de confiança de 95%.
S	<i>Study</i> (tipo de estudo)	Os estudos elegíveis foram estudos observacionais: estudos de coorte prospectivos e retrospectivos (ou coorte históricos). Não houve restrição de idioma e os estudos foram incluídos desde 1962 até 2021.

Fonte: Elaboração própria (2020)

3.1.2 Critérios de inclusão

Estudos observacionais tipo coorte prospectivo e retrospectivo que avaliaram a associação entre doença reumática imunologicamente mediada e câncer de cabeça e pescoço; pesquisas realizadas em humanos sem restrições de idade, sexo, etnias e tempo de publicação; na metanálise foram incluídos estudos que apresentaram dados quantitativos e o resultado da razão de incidência padronizada (SIR); foram considerados estudos em quaisquer idiomas.

3.2 ESTRATÉGIA DE PESQUISA

Uma busca sistemática foi realizada nas bases de dados eletrônicas: MEDLINE via PubMed (1966 até 2018); EMBASE (1980 até 2021); LILACS (1982 até 2019); The Cochrane Library (1994 até 2020); CINAHL (1982 até 2021); Scopus (2005 até 2021); Web of Science (1899 até 2021); Google Scholar (2004 até 2021). Além disso, uma busca manual adicional foi realizada usando listas de referência de artigos incluídos no presente estudo, bem como metanálises relacionadas e artigos de revisão narrativa. Os autores dos estudos publicados foram contatados para informações adicionais conforme necessário. Os seguintes termos de pesquisa foram usados, incluindo sinônimos e palavras relacionadas: (“doenças inflamatórias autoimunes sistêmicas” [MeSH] OR doenças reumáticas) AND (“câncer” [MeSH] ou câncer de cabeça e pescoço), conforme detalhado abaixo na Tabela 2.

Tabela 2 – Estratégias de pesquisa para cada banco de dados acessado para identificar estudos abordando doenças inflamatórias imunologicamente mediada, câncer de cabeça e pescoço.

Base de dados	Estratégia de dados
MEDLINE/PubMed	("cancer"[MeSH Terms] OR "cancer"[All Fields]) AND ("tumor"[All Fields] OR "malignancy"[All Fields] OR "neoplasms"[All Fields] OR "growth"[Supplementary Concept] OR "squamous cell carcinomas"[All Fields] OR "oncology"[All Fields] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "cancer patient"[All Fields] AND ("head and neck"[MeSH Terms] OR "head and neck"[All Fields]) AND ("throat"[MeSH Terms] OR ("larynx"[All Fields] AND "nose"[All Fields]) OR "sinuses"[All Fields] OR "mouth"[All Fields]) AND ("rheumatic diseases"[MeSH Terms] OR ("autoimmune diseases"[All Fields] OR "connective tissue diseases"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("Sjögren's syndrome"[All Fields] OR "Systemic sclerosis"[All Fields] OR "Systemic lupus erythematosus"[All Fields])
Web of Science	#1 [topic] Cancer * OR [topic] Tumor* OR [topic] Malignancy * OR [topic] Neoplasms * OR [topic] Growth #2 [topic] head and neck* OR [topic] “throat” OR [topic] “larynx”

	<p>OR [topic] "mouth" #3 [topic] rheumatic diseases* OR [topic] autoimmune diseases* OR [topic] connective tissue diseases* OR [topic] Sjögren's syndrome* OR [topic] Systemic sclerosis OR Systemic lupus erythematosus [topic] (#1 AND #2 AND 3#)</p>
Embase	<p>#1 exp Cancer/ #2 exp Tumor/ #3 exp Malignancy #4 exp Neoplasms #5 exp Growth #6 (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR 5#) #7 [ti, ab, kw] Cancer* OR [ti, ab, kw] Tumor* OR [ti, ab, kw] Malignancy* OR [ti, ab, kw] Neoplasms * OR [ti, ab, kw] Growth #8 (#6 OR #7) #9 exp head and neck #10 exp throat #11 exp larynx # 12 exp mouth #13 (#9 OR #10 OR 11# OR 12#) #14 [ti, ab, kw] head and neck * OR [ti, ab, kw] throat OR [ti, ab, kw] larynx OR [ti, ab, kw] * OR [ti, ab, kw] mouth * #15 (#13 OR #14) #16 exp rheumatic diseases / #17 exp autoimmune diseases / #18 exp connective tissue diseases #19 exp Sjögren's syndrome #20 exp Systemic sclerosis #21 exp Systemic lupus erythematosus #22 (#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR 20# OR 21#) #23 [ti, ab, kw] rheumatic diseases* OR [ti, ab, kw] autoimmune diseases * OR [ti, ab, kw] connective tissue diseases* OR [ti, ab, kw] Sjögren's syndrome* OR [ti, ab, kw] Systemic lupus erythematosus * #24 (#22 OR #23) #25 (#6 AND #13 AND 22#)</p>
LILACS/BIREME The Cochrane Library	<p>Similar a estratégia de busca do Pubmed</p>
Cinah/Ebsco Scopus/Elsevier Google Scholar OpenGrey	<p>Similar a estratégia de busca do Pubmed Similar a estratégia de busca do Pubmed Similar a estratégia de busca do Pubmed Similar a estratégia de busca do Pubmed ("cancer"[MeSH Terms] OR "cancer"[All Fields]) AND ("tumor"[All Fields] OR "malignancy"[All Fields] OR "neoplasms"[All Fields] OR "growth"[Supplementary Concept] OR "squamous cell carcinomas"[All Fields] OR "oncology"[All Fields] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "cancer patient"[All Fields] AND ("head and neck"[MeSH Terms] OR "head and neck"[All Fields]) AND ("throat"[MeSH Terms] OR ("larynx"[All Fields] AND "nose"[All Fields]) OR "sinuses"[All Fields] OR "mouth"[All Fields]) AND ("rheumatic diseases"[MeSH Terms] OR ("autoimmune diseases"[All Fields] OR "connective tissue diseases"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("Sjögren's syndrome"[All Fields] OR "Systemic sclerosis"[All Fields] OR "Systemic lupus erythematosus"[All Fields])</p>

3.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A busca pelos artigos nas bases de dados foi conduzida por 3 revisores (NVRB, EMVMS e RMAV). Todos os artigos foram exportados das bases de dados para o software online Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>). Após a retirada das duplicatas, foram compartilhados com dois revisores (NVRB e EMVMS) que selecionaram independentemente os ensaios elegíveis a partir do título e do resumo. Posteriormente, analisaram o texto completo para confirmação da inclusão. Desacordos no processo de revisão foram resolvidos por consenso ou julgamento de um terceiro revisor (RMAV). Documentamos o processo de seleção dos estudos num fluxograma PRISMA Fig.1.(pg.31).

3.4 PROCESSO DE COLETA DE DADOS

De cada estudo selecionado, quatro pesquisadores extraíram dados qualitativos e quantitativos por meio de um formulário padronizado com os principais aspectos do artigo e dos participantes. Essas variáveis foram as seguintes:

Dados gerais do Artigo: título, sobrenome do primeiro autor, região geográfica onde o estudo foi realizado, periódico, ano de publicação, conflito de interesse, e financiamento. Dados do estudo: desenho do estudo, tempo de acompanhamento, número de eventos observados e esperados de câncer de cabeça e pescoço para cálculo da razão de incidência padronizada (SIR). Dados dos participantes: sexo, idade média, tipo de população, número de casos de doenças reumáticas, tratamento, número de pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Uma planilha Excel foi utilizada para tabulação da análise final.

3.5 PROCEDIMENTOS

Todos os artigos foram exportados das bases de dados para o software online Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>). Depois de remover as duplicatas com Rayyan, elas foram compartilhadas com dois revisores (N.V.R.B. e E.M.V.M.S.) que selecionaram independentemente os estudos elegíveis a partir do título e do resumo. Posteriormente, eles analisaram o texto completo para confirmar a inclusão. As divergências no processo de revisão foram resolvidas por consenso ou julgamento de um terceiro revisor (R.M.A.V.).

3.5.1 Avaliação de qualidade

A qualidade dos estudos de coorte foi avaliada por meio da *Newcastle Ottawa Scale* (NOS) (STANG, 2010) por dois revisores independentes (N.V.R.B e E.M.V.M.S.). Essa escala facilita a incorporação de avaliações de qualidade e não é utilizada como critério de inclusão ou exclusão de artigos. A escala NOS tem três domínios principais: seleção, comparabilidade e resultado (para coorte), cada domínio NOS apresenta alguns itens ou questões que devem ser avaliados nos estudos observacionais. A alta qualidade em cada item do domínio é marcado com uma estrela.

Doravante, o que foi considerado adequado na avaliação de cada item da NOS será detalhado. A exposição à doença reumática imunologicamente mediada foi utilizado para pontuar o item um, já a nomenclatura genérica câncer de cabeça e pescoço que engloba as regiões de cavidade oral, faringe, laringe e tireoide foi utilizado para pontuar os itens seis. O acompanhamento foi considerado longo o suficiente para o item sete, se o período de acompanhamento foi de no mínimo oito anos ou mais. Para averiguação do item três pelo menos uma das doenças imunologicamente mediadas deve ter sido registrada no prontuário do paciente. Estudos que controlaram o fator de exposição por idade e sítio acometido receberam um ponto, estudos que controlaram outros fatores de exposição além dos citados acima receberam dois pontos no item cinco. Para adequação do acompanhamento da coorte no item oito, um valor máximo de 10% de perda no acompanhamento não foi considerado um viés.

Tabela 3 – Risco de viés em estudos de coorte com base na Escala de Avaliação de Qualidade de NewcastleOttawa, 1993- 2020

Primeiro autor, ano	Seleção				Comparabilidade	Desfecho			
	1	2	3	4		5	6	7	8
Tallbacka, 2018	A*	A*	A*	B	A*	B*	B*	A*	D
Dreyer, 2011	B*	A*	A*	B	A*	B*	B*	A*	D
Chen, 2010	A*	A*	A*	B	A*	B*	B*	A*	D
Parikh-Patel, 2008	A*	A*	A*	B	A*	B*	B*	A*	B*
Ragnarsson, 2003	A*	A*	A*	A*	A*	B*	B*	A*	D
Bjornadal, 2002	C	A*	A*	A*	A*	B*	B*	A*	D
Cibere, 2001	B*	A*	A*	B	A*	B*	A*	A*	B*
Mellemkjaer 1997	A*	A*	A*	B	A*		B*	A*	D
Wang, 2020	A*	A*	A*	A*	A*	B*	B*	A*	D
Brito-Zeron, 2017	A*	A*	A*	B	A*		B*	A*	D
Weng, 2012	A*	A*	A*	B	A*	B*	B*	A*	D
Theander, 2006	B*	A*	A*	B	A*	B*	B*	A*	B*
Infante-Rivard, 2012	B*	A*	A*	B	A*	B*	B*	A*	D

Chen, 2011	A*	A*	A*	A*	A*		B*	A*	D
Parikh-Patel, 2009	A*	A*	A*	B	A*		B*	A*	B*
Cibere, 1997	B*	A*	A*	B	A*	B*	A*	A*	B*
Yamada, 2011	A*	A*	A*	B	A*		B*	A*	D
Kuo, 2012	A*	A*	A*	B	A*	B*	B*	B	D
Abu-Shakra 1993	C	A*	A*	B	A*	B*	B*	B	B*
Chen, 2010	A*	A*	A*	B	A*	B*	B*	A*	D
Kuo, 2011	A*	A*	A*	B	A*	B*	B*	A*	D
Stockton, 2001	A*	A*	A*	B	A*		B*	A*	B*
Ji, 2010	C	A*	A*	B	A*	B*	B*	A*	D

Seleção

1. Representatividade da Coorte exposta.

- (A) Verdaderamente representativa da média de doenças reumáticas na comunidade ($\geq 75\%$)*
- (B) Um pouco representativa da média de doenças reumáticas na comunidade (< 50 ou $> 75\%$) *
- (C) Grupo selecionado de usuários, por exemplo, enfermeiros, voluntários
- (D) Não há descrição de derivação da corte

2. Seleção da Coorte não exposta.

- (A) Selecionada da mesma comunidade que a coorte exposta *
- (B) Selecionada a partir de uma fonte diferente
- (C) Não há descrição de derivação da coorte não exposta

3. Determinação da Exposição.

- (A) Registro seguro (p. ex., registros cirúrgicos) *
- (B) Entrevistas estruturadas *
- (C) Auto-relato escrito
- (D) Sem descrição

4. Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo.

- (A) Sim *
- (B) Não

Comparabilidade

5. Comparabilidade da coorte baseada no desenho e análise.

- (A) Controles do estudo para idade e sítio acometido (selecione o fator mais importante) *
- (B) Controle do estudo para qualquer fator adicional * (este critério pode ser modificado para indicar controle específico para um segundo fator importante)

Desfecho

6. Determinação do desfecho.

- (A) Avaliação cega independente *
- (B) Registro acoplado *
- (C) Auto-relato
- (D) sem descrição

7. O seguimento foi suficiente para a ocorrência dos desfechos?

- (A) Sim (escolha um adequado período de seguimento para o desfecho de interesse –no mínimo 8 anos de acompanhamento) *
- (B) Não

8. Adequação de acompanhamento das coortes.

- (A) Seguimento completo – todos os indivíduos *
- (B) Perdas de seguimento com improvável introdução de viés – pequeno número perdido – menos de 10%

(selecione um adequado %) seguimento, ou descrição fornecida daqueles perdidos)*

(C) Taxa de seguimento menor que 90% (selecione um adequado %) e sem descrição das perdas

(D) Nenhuma declaração

Fonte: Elaboração própria (2020)

3.5.2 Certeza da evidência

A qualidade da evidência foi avaliada por dois revisores independentes (N.V.R.B. e R.M.A.V.) usando *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) e gerada a partir de GRADEpro (<http://www.gradepro.org>), Ver tabela 4.

Quatro níveis de certeza para o efeito estimado foram utilizados: (I) alto: estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está próximo ao da estimativa do efeito; (II) moderado: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito. O verdadeiro efeito provavelmente estará próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente; (III) baixo: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada, e o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito; e (IV) muito baixo: temos pouca confiança na estimativa do efeito, e é provável que o efeito verdadeiro seja substancialmente diferente da estimativa do efeito (HIGGINS & THOMAS, 2019).

De acordo com a avaliação GRADE, a certeza inicial da evidência para o estudo observacional geralmente começa com "baixa certeza". Assim, uma vez que todos os estudos incluídos na nossa revisão usaram um desenho de estudo observacional (coorte), a classificação inicial da certeza da evidência foi "baixa". Três fatores podem aumentar a qualidade da evidência de estudos observacionais: grande efeito (aumento de até dois pontos), o gradiente de resposta à dose (aumento de um ponto) e quando fatores de confusão plausíveis poderiam alterar o efeito (aumento de um ponto) (GUYATT et al., 2011).

Por outro lado, a qualidade da evidência pode ser reduzida por cinco fatores: risco de viés, inconsistência (heterogeneidade estatística entre as estimativas de efeito entre os estudos), caráter indireto da evidência, imprecisão (refletido pelo tamanho da amostra e largura dos intervalos de confiança) e viés de publicação, de acordo com a seguinte classificação: nenhum (sem redução em pontos), grave (redução de um ponto) e muito grave (redução de dois pontos) (BALSHEM et al., 2011).

Na presente revisão sistemática, a relação LES e risco de câncer apresentou a certeza de evidência moderada considerando que alguns estudos não tiveram os fatores de confundimento para desenvolvimento de câncer (variáveis que estão relacionadas ao desenvolvimento do câncer não foram mensuradas como: fatores genéticos, exposição à radiação ultravioleta, comportamento etilista, consumo de tabaco, dentre outros.) controlados nos grupos de intervenção e nos grupos controles. Em relação ao risco de câncer e SS a certeza da evidência foi baixa, devido a pouca quantidade de estudos incluídos e também não teve controle de fatores de confundimento nos grupos estudados.

O aumento para risco de câncer em pacientes com AR não foi observado, considerando o meta- SIR 1.09 (IC 95%: 0.69 – 1.72.), contudo na análise da certeza da evidência realizada através do GRADE, foi atribuído uma certeza muito baixa, ou seja, essa não relação de risco pode ter sido afetada por alguma falha na metodologia dos estudos elegíveis como o não controle dos fatores de confundimento, com variação na sobreposição dos intervalos de confiança e heterogeneidade significativa, além da pouca quantidade de estudos elegíveis.

A certeza da evidencia do risco de câncer em ES foi considerada baixa, pois não foi possível a comparação entre estudos e o artigo elegível não controlou os fatores de confundimento. Por fim, a certeza da evidencia em relação ao risco de câncer em MII foi muito baixa, pois o único estudo observacional elegível teve um SIR muito elevado, apresentando algumas variáveis não controladas e a amostra pode ter sido selecionada dentro de uma população hospitalar.

Tabela 4 – Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)
Perfil de evidência para câncer de cabeça e pescoço em LES, SS, AR, ES, MII, 1997-2020

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com população saudável	Risco com Doenças reumáticas imunologicamente mediada				

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participante s (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com população saudável	Risco com Doenças reumáticas imunologicamente mediada				
câncer x LES (câncer) avaliado com: SIR seguimento: variação 11 anos para 55 anos	454 por 1.000	977 por 1.000 (714 para 1.345)	SIR 2.15 (1.57 para 2.96)	50857 (8 estudos observacionais)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	
Câncer x SS avaliado com: SIR seguimento: variação 8 anos para 18 anos	425 por 1.000	1113 por 1.000 (862 para 1.432)	SIR 2.62 (2.03 para 3.37)	25295 (4 estudos observacionais)	⊕⊕○○ BAIXA ^a	
Câncer x AR avaliado com: SIR seguimento: variação 11 anos para 29 anos	1.047 por 1.000	1141 por 1.000 (722 para 1.800)	SIR 1.09 (0.69 para 1.72)	111393 (4 estudos observacionais)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{a,b,c}	
Câncer x ES avaliado com: SIR seguimento: média 12 anos	30 por 1.000	110 por 1.000 (61 para 199)	SIR 3.67 (2.03 para 6.62)	2053 (1 estudo observacional)	⊕⊕○○ BAIXA ^a	
Câncer x MII avaliado com: SIR seguimento: média 10 anos	13 por 1.000	360 por 1.000 (260 para 499)	SIR 28.35 (20.45 para 39.30)	1655 (1 estudo observacional)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^a	

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comentários
	Risco com população saudável	Risco com Doenças reumáticas imunologicamente mediada				

* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

CI: Confidence interval

SIR: Taxa de incidência padronizada (*Standardized Incidence Ratio*)

Graus de evidência do Grupo de Trabalho GRADE

Alta certeza: estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito está próximo ao da estimativa do efeito

Certeza moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o verdadeiro efeito esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente

Baixa certeza: Nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito

Certeza muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito

Explicação

a. Pequeno problema de validade externa do conjunto da evidência para a população, pois nas amostras não foram controlados os fatores de confundimento para desenvolvimento do câncer como fatores genéticos, exposição aos raios solares, consumo de tabaco e álcool. Por outro lado, as amostras foram controladas para faixa etária e tempo de acompanhamento na coorte.

b. Identificamos pouca variação pontual da estimativa do efeito, mas variação na sobreposição dos Intervalos de confiança e heterogeneidade estatisticamente significativa de 68% com $p=0.02$

c. A estimativa do IC cruza a linha central

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O risco de câncer é geralmente expresso como razão de incidência padronizada (SIR) em diferentes estudos. O SIR pode ser interpretado como risco relativo e pode ser calculado como o número de casos de câncer observados entre a população-alvo dividido pelo número esperado de casos de câncer. A estimativa de casos observados e esperados é multiplicada por 100, onde um SIR maior que 1.0 geralmente significa um risco elevado de incidência no grupo exposto. O SIR fornece uma estimativa pontual do risco relativo e é acompanhado por um intervalo de confiança (IC) de 95% (SAHAI; KHURSHID, 1993). Em seguida, os SIRs foram convertidos para uma escala logarítmica para que o modelo pudesse assumir uma

distribuição aproximadamente normal, o erro padrão (SE) do LogSIR também foi calculado.

Para contabilizar e permitir a heterogeneidade entre os estudos, foi usado um modelo de efeitos aleatórios (VIECHTBAUER, 2010). A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada por meio do I^2 estatístico e do τ^2 (HIGGINS, Julian P.T.; THOMPSON, 2002). O gráfico de Galbraith foi usado para detectar a fonte potencial de heterogeneidade (GALBRAITH, 1988). O viés de publicação foi examinado por inspeção visual de um gráfico de funil, e com o teste de assimetria de regressão de Egger (EGGER et al., 1997).

Finalmente, um gráfico de floresta (*forest plot*) foi criado para descrever e ilustrar os SIRs de câncer de cabeça e pescoço nas diferentes doenças reumáticas imunologicamente mediadas. Todas as análises estatísticas foram conduzidas com os pacotes 'meta' (BALDUZZI; RÜCKER; SCHWARZER, 2019), 'metafor' (VIECHTBAUER, 2010) e 'dmetar' (HARRER et al., 2019) no software R 3.6.3 (R Core Team, 2020). O nível de significância adotado foi de 5%.

3.7 ANÁLISES ADICIONAIS

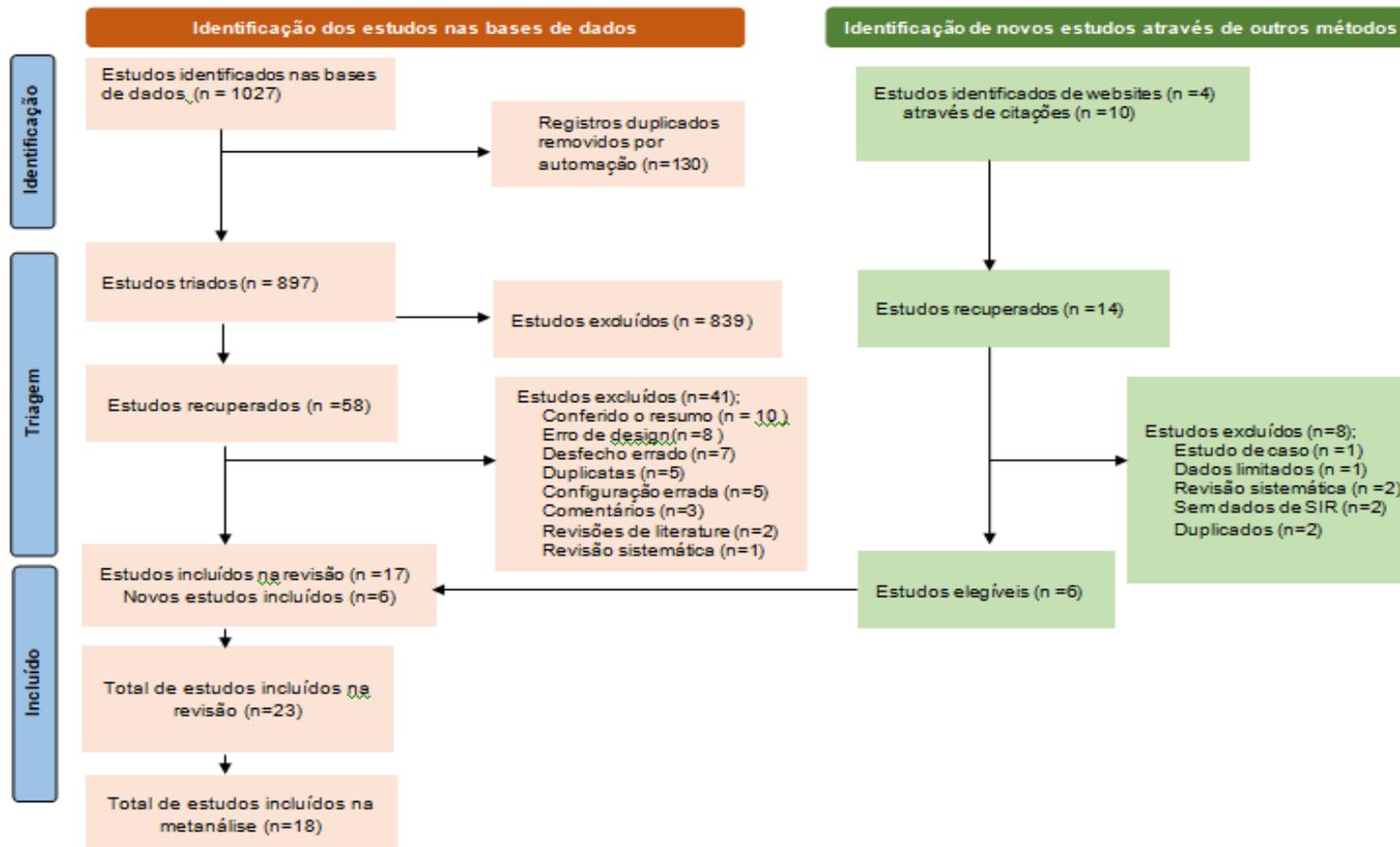
Em primeiro lugar, realizamos uma metanálise de subgrupo de acordo com as seguintes características do estudo: Desenho do estudo (coorte prospectivo x coorte retrospectivo). Também conduzimos uma metarregressão testando o moderador tipo de doença reumática imunologicamente mediada. Finalmente a função '*find.outliers*' do pacote 'dmetar' no R foi usado para identificar possíveis potenciais outliers e influenciadores com valores atípicos (HARRER et al., 2019).

4 RESULTADOS

4.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A Figura 1 resume o processo de pesquisa e mostra o número de artigos incluídos e excluídos em cada etapa. Dos 1.027 títulos e resumos identificados, 58 artigos completos resultantes foram revisados para determinar sua elegibilidade. Destes, 17 foram selecionados. Outros seis artigos adicionais foram identificados por meio da busca manual nas referências dos artigos incluídos. Assim, selecionamos e incluímos 23 estudos para a revisão sistemática [(TALLBACKA et al., 2018), (DREYER et al., 2011), (CHEN, Y. J. et al., 2010), (PARIKH-PATEL et al., 2008), (RAGNARSSON et al., 2003), (BJÖRNÅDAL et al., 2002), (CIBERE et al., 2001), (MELLEMKJER et al., 1997), (WANG et al., 2020), (BRITO-ZERÓN et al., 2017), (WENG et al., 2012), (THEANDER et al., 2006), (INFANTE-RIVARD et al., 2012), (CHEN, Y. J. et al., 2011), (PARIKH-PATEL et al., 2009), (CIBERE et al., 1997), (YAMADA et al., 2011) (KUO et al., 2012), (ABU-SHAKRA et al., 1993), (CHEN et al., 2010), (KUO et al., 2011), (STOCKTON et al., 2001), (JI et al., 2010)].

Figura 1 – Diagrama de seleção dos artigos



Fonte: Elaboração própria (2021)

4.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Dos 23 estudos de coorte incluídos na revisão sistemática. Nove estudos foram conduzidos na Europa [(TALLBACKA; PETTERSSON; PUKKALA, 2018); (DREYER *et al.*, 2011);(RAGNARSSON; GRÖNDAL; STEINSSON, 2003);(BJÖRNÅDAL *et al.*, 2002);(MELLEMKJER *et al.*, 1997);(BRITO-ZERÓN *et al.*, 2017);(THEANDER *et al.*, 2006);(STOCKTON; DOHERTY; BREWSTER, 2001);(JI *et al.*, 2010)], oito estudos na Ásia [(CHEN *et al.*, 2010);(WANG, L. H. *et al.*, 2020);(WENG *et al.*, 2012);(CHEN *et al.*, 2011);(YAMADA *et al.*, 2011);(KUO *et al.*, 2012);(CHEN *et al.*, 2010);(KUO *et al.*, 2011) e seis na América do Norte [(PARIKH-PATEL *et al.*, 2008);(CIBERE, J.; SIBLEY, J.; HAGA, M., 2001);(INFANTE-RIVARD *et al.*, 2012);(CIBERE, Jolanda; SIBLEY, John; HAGA, May, 1997);(STOCKTON; DOHERTY; BREWSTER, 2001);(ABU-SAKRAS *et al.* 1993)]. Nenhum estudo da América Central, América do Sul, África e Oceania foi encontrado. Todos os estudos foram publicados em inglês e de 1993 em diante: doze estudos eram estudos de coorte prospectivos [(TALLBACKA *et al.*, 2018), (BJÖRNÅDAL *et al.*, 2002), (CIBERE *et al.*, 2001), (MELLEMKJER *et al.*, 1997), (BRITO-ZERÓN *et al.*, 2017), (WENG *et al.*, 2012), (THEANDER *et al.*, 2006), (CIBERE *et al.*, 1997), (KUO *et al.*, 2012), (CHEN *et al.*, 2010), (YAMADA *et al.*, 2011), (JI *et al.*, 2010)], enquanto os outros onze eram estudos de coorte retrospectivos.

Mais da metade (61% dos artigos) relatou limitações no estudo [(CHEN *et al.*, 2010), (WANG *et al.*, 2020), (BRITO-ZERÓN *et al.*, 2017), (WENG *et al.*, 2012), (INFANTE-RIVARD *et al.*, 2012), (CHEN *et al.*, 2011), (PARIKH-PATEL *et al.*, 2009), (CIBERE *et al.*, 1997), (KUO *et al.*, 2012), (CHEN *et al.*, 2010), (YAMADA *et al.*, 2011), (KUO *et al.*, 2011)], incluindo pequenos tamanhos de amostras, grupos heterogêneos em relação à condição subjacente, padronização de intervenção, imprecisão dentro dos grupos, abordagens de medição imprecisas ou diversas, ausência de história do paciente e acompanhamento limitado.

Em termos de conflitos de interesse, sete artigos relataram nenhum conflito de interesse [(CHEN, Y. J. *et al.*, 2010), (BRITO-ZERÓN *et al.*, 2017), (WANG *et al.*, 2020), (INFANTE-RIVARD *et al.*, 2012), (CHEN, Y. J. *et al.*, 2010), (YAMADA *et al.*, 2011), (JI *et al.*, 2010)]. 14 artigos não mencionam e dois relataram conflitos financeiros envolvendo a Fundação Weikko Wilhelm Peltonen e a Sociedade Sueca

contra Reumatismo, respectivamente [(TALLBACKA et al., 2018), (BJÖRNÅDAL et al., 2002)].

Os 23 estudos investigaram a associação de câncer com doença reumática imunologicamente mediada, incluindo: LES oito estudos; AR cinco estudos; SS quatro estudos; MII três estudos; ES dois estudos; PMR e ACG um estudo.

Os estudos combinados incluíram 236.993 pacientes, abrangendo participantes de todas as idades, tanto homens quanto mulheres. O tamanho da amostra variou de 205 a 84.475 pacientes. Uma característica importante é o grande número de coortes ($n = 14$) que foram acompanhadas por um longo período de tempo, variando de 5 a 31 anos [(KUO et al., 2011), (BJÖRNÅDAL et al., 2002)] (mediana = 11, IQR = 7.2).

Os locais mais comuns de neoplasias de cabeça e pescoço nos pacientes com doença reumática imunologicamente mediada foram, respectivamente, tireoides, cavidade oral, laringe, nasofaringe, faringe e orofaringe. Um resumo mais detalhado e uma descrição dos artigos revisados podem ser encontrados no apêndice A.

No geral, a descrição dos estudos foi adequada: os métodos de recrutamento das coortes, o número total de pacientes, e os critérios de inclusão foram geralmente declarados de forma clara. No entanto, alguns estudos não foram explícitos no delineamento utilizado (TALLBACKA et al., 2018; RAGNARSSON et al., 2003; BJORNADAL et al., 2002; MELLEMKJAER et al., 1997; BRITO-ZERON et al., 2017; WENG et al., 2012; CHEN et al., 2010; KUO et al., 2012; CHEN et al., 2010; KUO et al., 2011). A confirmação de terapia imunossupressora também foi omitida, com exceção de três estudos [(CIBERE et al., 1997); (CIBERE et al., 2010); (YAMADA et al., 2011)]. Quatro estudos forneceram informações sobre fatores de confundimento, sendo eles tabagismo e obesidade [(CIBERE et al., 1997); (CIBERE et al., 2010) (ABU-SAKRAS et al 1993); (YAMADA et al., 2011)].

4.3 RISCO DE VIÉS E QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS

O resumo da análise de risco de viés para estudos de coorte incluídos nesta revisão sistemática e metanálise foi baseado na Escala de Avaliação de Qualidade NewcastleOttawa (NOS), mostrado na Tabela 3. Alguns estudos tiveram maior risco

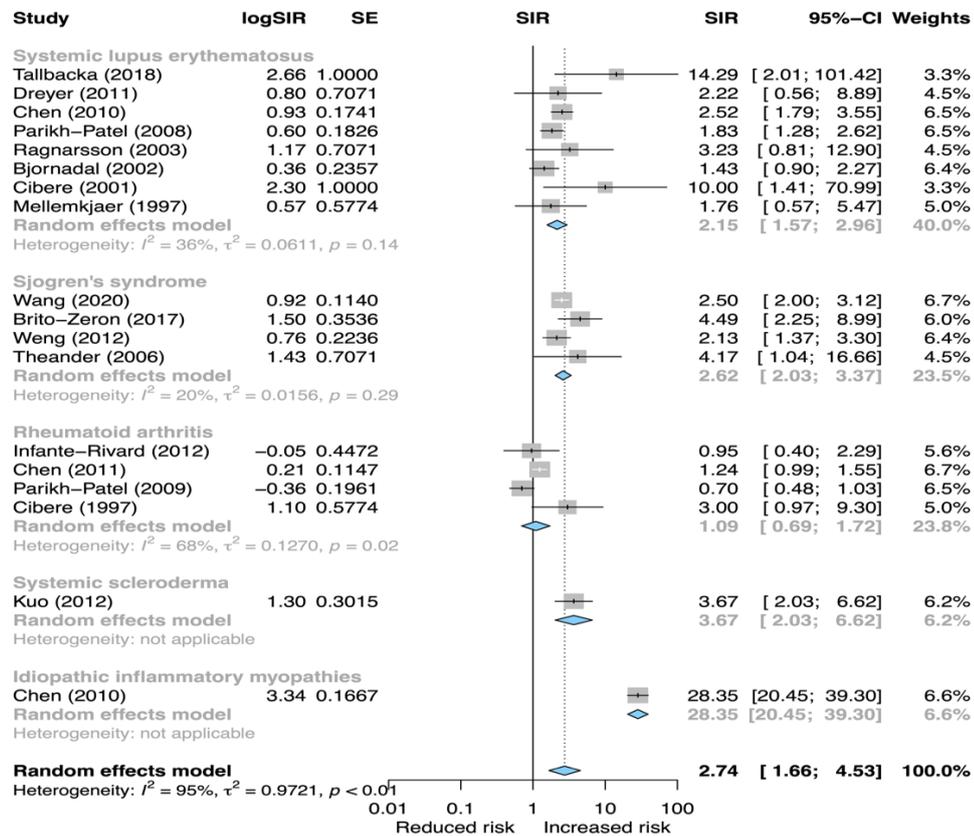
de viés [(MELLEMKJER *et al.*, 1997);(BRITO-ZERÓN *et al.*, 2017); (YAMADA *et al.*, 2011); (KUO *et al.*, 2012); (JI *et al.*, 2010);(ABU-SHAKRA *et al.*,1993)].

Julgamos a certeza geral da evidência usando a abordagem GRADE no software GRADEpro e formulamos a Tabela 4. A evidência para câncer de cabeça e pescoço em pacientes com LES foi classificada como moderada, significando que estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito, mas existindo uma possibilidade de que seja substancialmente diferente; Na SS e ES a qualidade da evidência foi considerada baixa, ou seja, nossa confiança na estimativa do efeito é limitada; em relação a certeza da evidência, já em relação a AR e MII o resultado da evidência foi considerado muito baixo, mostrando uma pouca confiança na estimativa do efeito (SCHUNEMANN *et al* 2013).

4.4 SÍNTESE DE RESULTADOS

Considerando que as informações em alguns estudos incluídos na revisão sistemática apresentavam dados incompletos para estimar o SIR, a seleção dos estudos para compor a metanálise foi reduzido de 23 para 18 estudos. Assim o cenário primário incluiu 18 artigos e 354 casos observados de câncer de cabeça e pescoço. A estimativa resumida da SIR média para câncer de cabeça e pescoço entre pacientes com doenças reumáticas autoimunes foi de 2.74 (IC de 95%: 1.66 – 4.53) com alta heterogeneidade ($I^2 = 95\%$ $p = <0.01$) (ver gráfico 1). Os SIRs das coortes elegíveis variaram de 0,70 em uma coorte americana (PARIKH-PATEL *et al.*, 2009)] a 28,35 em uma coorte taiwanesa [(CHEN, 2010)].

Gráfico 1- Metanálise dos artigos elegíveis avaliando a SIR de câncer de cabeça e pescoço em pacientes com doença reumática imunologicamente mediada



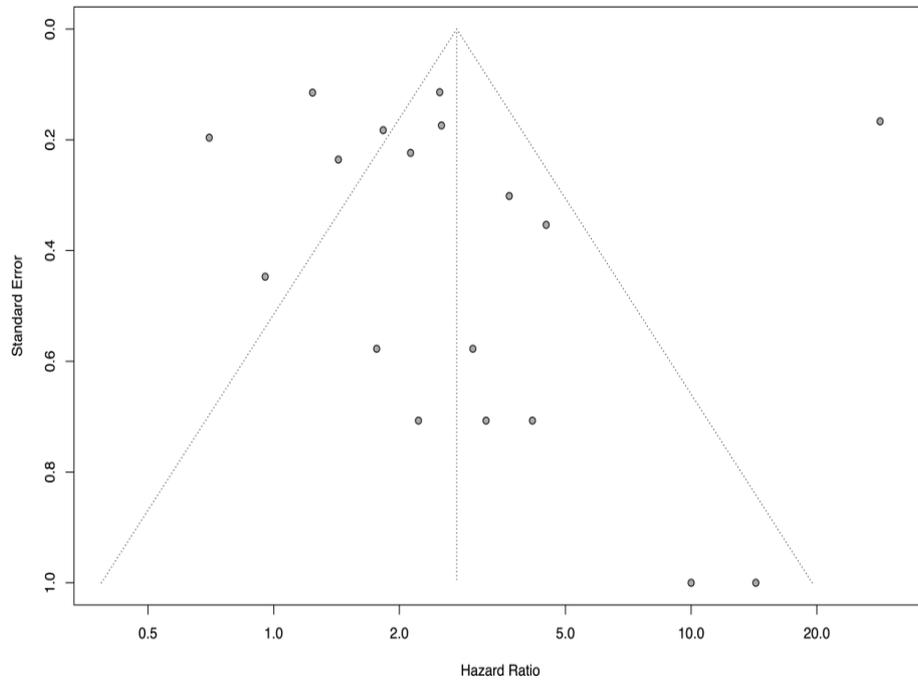
Fonte: Elaboração própria no software R versão 3.6.3 (2021)

O viés de publicação foi avaliado pela construção de um gráfico de funil (Gráfico 2) seguido pelo teste de Egger ($p = 0.6854$), e os resultados de ambos os testes não mostraram evidências de viés de publicação (Gráfico 3). O gráfico de Galbraith mostrou que três estudos [(PARIKH-PATEL et al., 2009) (CHEN, Y. J. et al., 2010); (CHEN, Y. J. et al., 2011)] podem ser as principais fontes de heterogeneidade (Gráfico 4).

O segundo cenário foi a análise por tipos de doença reumática imunologicamente mediada, observamos um risco aumentado de câncer de cabeça e pescoço nas miopatias inflamatórias idiopáticas (SIR 28.35 – IC 95%: 20.45 – 39.30), esclerose sistêmica (SIR 3.67 – IC 95%: 2.03 – 6.62), e síndrome de Sjogren (meta-SIR 2.62 - IC 95%: 2,03 - 3,37); risco relativo para lúpus eritematoso sistêmico

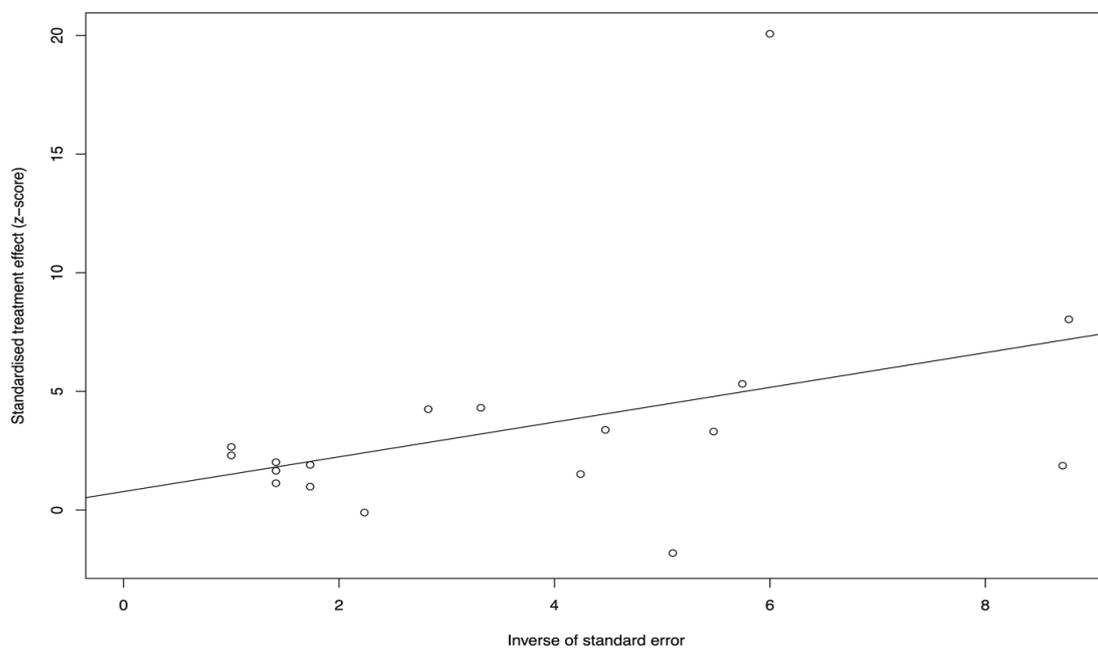
(meta- SIR 2.15 - IC 95%: 1.57 – 2.96); e risco baixo para artrite reumatoide (meta- SIR 1.09 - IC 95%: 0.69 – 1.72).

Gráfico 2 - Gráfico de funil para verificar o viés de publicação dos artigos elegíveis da metáanálise



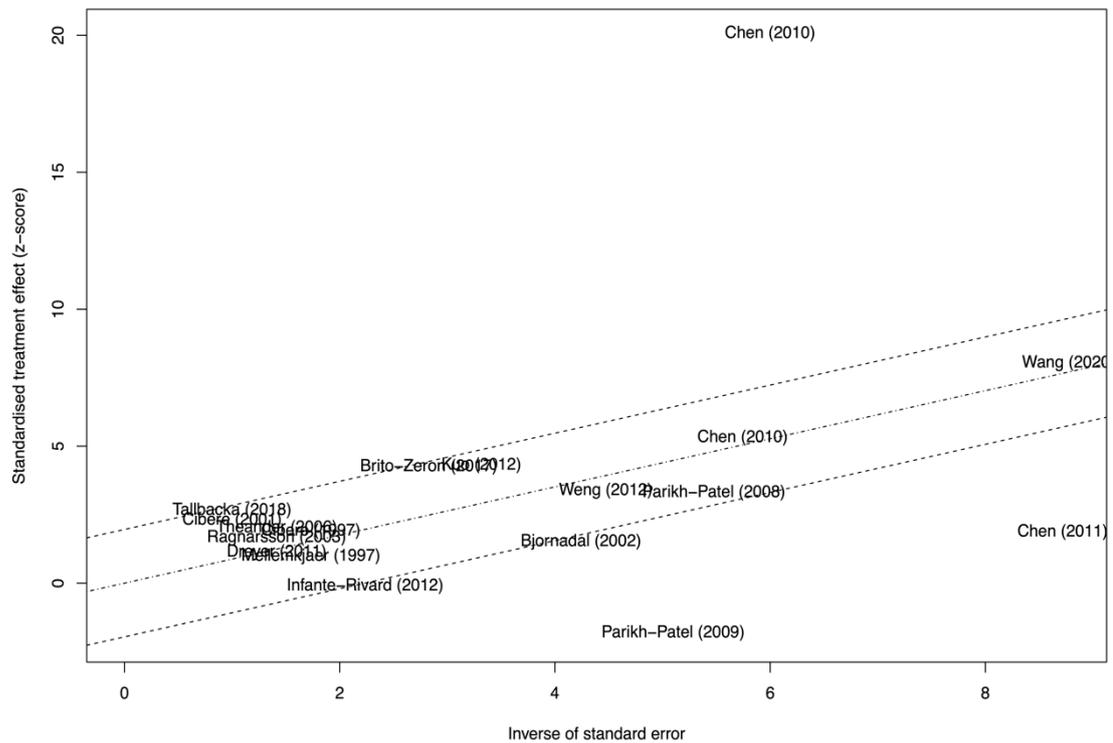
Fonte: Elaboração própria no software R versão 3.6.3 (2021)

Gráfico 3 - Teste de Egg para avaliar viés de publicação dos artigos elegíveis da metáanálise



Fonte: Elaboração própria no software R versão 3.6.3 (2021)

Gráfico 4 – Diagrama de Galbraith para avaliar a extensão da heterogeneidade entre os estudos

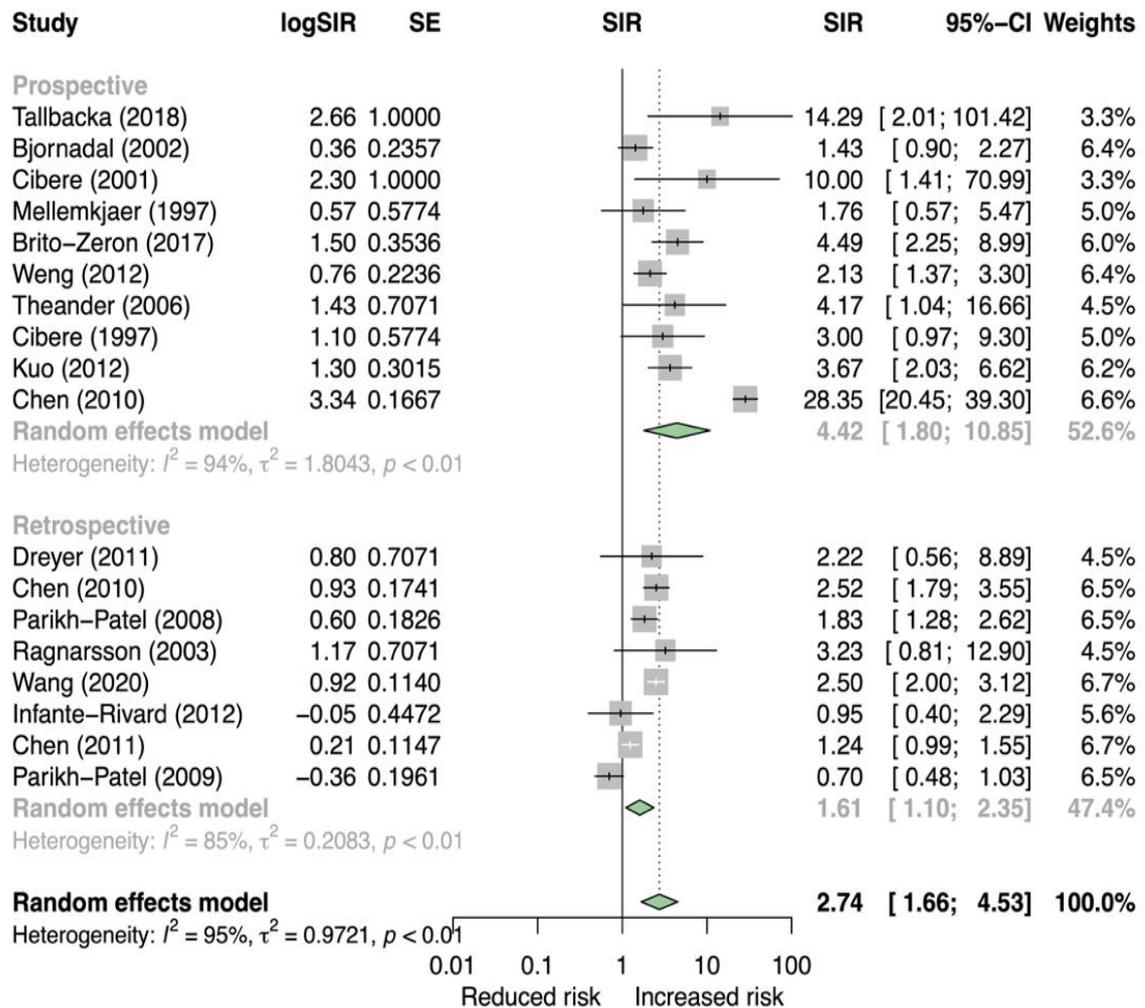


Fonte: Elaboração própria no software R versão 3.6.3 (2021)

4.5 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PARA DOENÇA REUMÁTICA IMUNOLOGICAMENTE MEDIADA (retrospectivo x prospectivo)

Agrupamos os estudos incluídos em dois desenhos de estudo: Estudos de coorte retrospectivos: (meta- SIR 1.61 - IC 95%: 1.10 – 2.35), heterogeneidade ($I^2 = 85\%$); e estudos de coorte prospectivos: (meta- SIR 4.42 - IC 95%: 1.80 – 10.85); heterogeneidade ($I^2 = 94\%$) ver (Gráfico 5).

Gráfico 5 – Análise de sensibilidade considerando os desenhos de estudo (prospectivo e retrospectivo)



Fonte: Elaboração própria no software R versão 3.6.3 (2021)

4.6 METARREGRESSÃO

A metarregressão (Tabela 5) mostrou que a variável tipo de doença reumática imunologicamente mediada (LES, AR, SS, ES MII) teve impacto significativo na variabilidade dos estudos ($p\text{-val} < .0001$), respondendo por 92.94% da heterogeneidade observada.

Tabela 5 – Metarregressão com a covariável tipo de doença reumática imunologicamente mediada

Metaregressão	
Mixed-Effects Model (k = 18; tau ² estimator: DL)	
tau ² (estimated amount of residual heterogeneity):	0.0686 (SE = 0.0652)
tau (square root of estimated tau ² value):	0.2620
I ² (residual heterogeneity / unaccounted variability):	46.15%
H ² (unaccounted variability / sampling variability):	1.86
R ² (amount of heterogeneity accounted for):	92.94%
Test for Residual Heterogeneity:	
QE (df = 13) = 24.1403, p-val = 0.0299	
Test of Moderators (coefficients 2:5):	
QM(df = 4) = 83.0850, p-val < .0001	

Fonte: Elaboração própria no software R versão 3.6.3 (2021)

4.7 DETEÇÃO DE OUTLIERS

Outliers são valores atípicos e distantes das demais observações de um determinado conjunto de dados. Assim, usando a função ‘*find.outliers*’ do pacote ‘*dmetar*’, três estudos [(Parikh-Patel 2009), (Chen 2010), (Chen 2011)] foram identificados como potenciais outliers / influenciadores. Notamos que esses três estudos também foram considerados influentes no gráfico Galbraith (Graf. 4). O estudo de Parikh-Patel 2009 não tem um tamanho de efeito particularmente extremo, mas os intervalos de confiança estreitos indicam que ele tem um peso alto, apesar do tamanho do efeito observado ser menor do que a média. Isso pode explicar por que este estudo também é influente. Vemos que a remoção dos três estudos teve um grande impacto na heterogeneidade estimada. O valor de τ^2 caiu de 0.9721 para 0.0528, e o valor de I^2 também baixo de 95% para 39.7%, ver Tabela 6.

Tabela 6- Detecção de outliers

Identified outliers (random-effects model)

"Chen (2011)", "Parikh-Patel (2009)", "Chen (2010)"

Results with outliers removed

	SIR	95%-CI %	W(random) exclude	
Tallbacka (2018)	14.2857	[2.0123; 101.4153]	1.1	
Dreyer (2011)	2.2222	[0.5558; 8.8854]	2.1	
Chen (2010)	2.5229	[1.7936; 3.5488]	13.9	
Parikh-Patel (2008)	1.8293	[1.2790; 2.6163]	13.4	
Ragnarsson (2003)	3.2258	[0.8068; 12.8982]	2.1	
Bjornadal (2002)	1.4286	[0.9001; 2.2674]	10.6	
Cibere (2001)	10.0000	[1.4086; 70.9907]	1.1	
Mellemkjaer (1997)	1.7647	[0.5692; 5.4716]	3.0	
Wang (2020)	2.4984	[1.9983; 3.1236]	17.5	
Brito-Zeron (2017)	4.4944	[2.2476; 8.9870]	6.5	
Weng (2012)	2.1277	[1.3727; 3.2979]	11.2	
Theander (2006)	4.1667	[1.0421; 16.6602]	2.1	
Infante-Rivard (2012)	0.9542	[0.3972; 2.2925]	4.6	
Chen (2011)	1.2392	[0.9897; 1.5516]	0.0	*
Parikh-Patel (2009)	0.7008	[0.4772; 1.0293]	0.0	*
Cibere (1997)	3.0000	[0.9676; 9.3017]	3.0	
Kuo (2012)	3.6667	[2.0306; 6.6209]	8.0	
Chen (2010)	28.3465	[20.4471; 39.2976]	0.0	*

Number of studies combined: k = 15

	SIR	95%-CI	z	p-value
Random effects model	2.3767	[1.9259; 2.9331]	8.07	< 0.0001

Quantifying heterogeneity:

tau² = 0.0528 [0.0000; 0.5252]; tau = 0.2298 [0.0000; 0.7247]I² = 39.7% [0.0%; 67.3%]; H = 1.29 [1.00; 1.75]

Legenda: A função *find.outliers* procura automaticamente por outliers (definidos como estudos para os quais o IC de 95% está fora do IC de 95% do efeito combinado). O asterisco indica os 3 estudos.

Fonte: Elaboração própria no software R versão 3.6.3 (2021)

5 DISCUSSÃO

Esta dissertação utilizou metodologia de revisão sistemática e metanálise para investigar a associação entre doença reumática imunologicamente mediada e câncer de cabeça e pescoço. Durante o processo de seleção do estudo, 23 artigos foram incluídos na síntese qualitativa (revisão sistemática), desses cinco foram excluídos por não apresentarem ou não fornecerem dados estatísticos que pudessem ser calculado o SIR, restando 18 estudos na síntese quantitativa (metanálise). Combinados os 23 estudos incluíram 236.993 pacientes.

Os resultados da presente avaliação mostram que pacientes com LES e SS apresentam um pouco mais do que o dobro de risco para câncer de cabeça e pescoço. No entanto, na análise da qualidade da evidência observamos uma confiança moderada para LES em contrapartida uma evidência baixa para SS.

Em comparação a ES e MII na metanálise também apresentaram risco aumentado para câncer, no entanto, essa análise deriva de uma evidência de qualidade baixa para ES e muito baixa para MII, devendo ser interpretadas com cautela.

Por outro lado, a AR não foi um fator de risco para câncer de cabeça e pescoço em relação ao SIR= 1.09, em contrapartida a qualidade da evidência foi classificada como muito baixa, já que os estudos incluídos na metanálise exibiu um risco grave de inconsistência, evidência indireta e imprecisão. A inconsistência foi rebaixada porque a heterogeneidade foi de $I^2=68\%$ e $p=0.02$. A evidência indireta ficou comprometida pois os fatores de confusão não foram controlados para a validação externa e quanto a imprecisão observamos no gráfico1 a estimativa do intervalo de confiança cruzando a linha de efeito nulo.

No caso das MII foi conclusivamente associado ao câncer nasofaríngeo na metanálise (CHEN et al., 2010). No entanto, na revisão sistemática essas doenças mostraram resultados conflitantes [(STOCKTON et al 2001), (CHEN et al., 2010), (KUO et al., 2011)].

Na ES encontramos uma tendência a uma relação com o câncer de cavidade oral e faringe (limitado e avançado) [(ABU-SHAKRA et al., 1993), (KUO et al., 2011)], esse achado sugere que mais pesquisas são necessárias para verificar a veracidade desse achado.

Na maioria dos estudos, os cânceres mais frequentes se localizam na glândula tireoide, na cavidade oral, na laringe, na nasofaringe, na faringe e na orofaringe. O risco de câncer de tiroide está ligeiramente aumentado em todas as doença reumática imunologicamente mediada, particularmente está fortemente associado à SS, MII, PMG e ACG.

Em seis estudos realizados em Taiwan [(CHEN, Y. J. et al., 2010), (WANG et al., 2020), (WENG et al., 2012), (CHEN, Y. J. et al., 2011), (CHEN et al., 2010), (KUO et al., 2011)] o câncer de nasofaringe apresenta uma alta incidência, mas essa associação pode antes refletir fatores ambientais e sociais da região do que uma associação real.

Quatro estudos disponibilizaram informação em relação ao tabagismo [(CIBERE et al., 1997); (CIBERE et al., 2010); (ABU-SAKRAS et al 1993); (YAMADA et al., 2011)] e dois de obesidade [(CIBERE et al., 1997); (CIBERE et al., 2010)]. Entretanto, apenas CIBERE et al., 1997 encontraram uma possível associação entre o consumo de álcool e câncer de pulmão; porém, esta associação não foi observada para cânceres de cabeça e pescoço.

Na tentativa de se reduzir o viés de seleção e de aferição, a revisão sistemática foi feita em etapas, seguindo as diretrizes MOOSE. Os estudos observacionais de tipo coorte foram incluídos nesta revisão sistemática, esse tipo de estudo apresenta uma melhor associação de causa e efeito, principalmente quando não é possível realizar ensaio clínico, pois não haveria respaldo ético, apresentando assim um nível elevado de evidência científica.

Com relação ao viés de publicação, também foi minimizado com uma revisão em diversas bases de dados e uma estratégia de busca sem restrição de idioma, embora apenas artigos em inglês tenham sido incluídos.

A respeito da heterogeneidade, um alto I^2 de 95% foi encontrado entre os estudos na análise geral, essa heterogeneidade diminuiu verificando os subgrupos por tipo de doença reumática imunologicamente mediada (LES 36%; SS 20% e AR 68%). No entanto, quando os estudos foram agrupados por tipo de desenho de estudo, a heterogeneidade persistiu em ambos os subgrupos (estudos prospectivos I^2 94% vs. estudos retrospectivos I^2 85%).

Assim a fonte de heterogeneidade entre todos os estudos foi avaliada por meio de uma metarregressão, os resultados dessa análise indicaram que a associação entre as doença reumática imunologicamente mediada foi responsável pelo 92,94% da heterogeneidade entre estudos ($p=.0001$). Além disso, realizando uma análise para identificar os estudos responsáveis pela heterogeneidade foi empregado a função '*find.outliers*' do pacote '*dmeta*', que identificou três estudos [(PARIKH-PATEL 2009), (CHEN 2010), (CHEN 2011)] como potenciais outliers ou influenciadores, esses mesmos três estudos também foram considerados influentes no gráfico de Galbraith, confirmando assim que nossos resultados foram confiáveis.

A maioria dos estudos incluídos em nossa análise foi classificada como boa na avaliação de coortes da Qualidade de Newcastle – Ottawa. Ponderando os pontos fortes da nossa metanálise, pode se resumir em: A abrangência, que incluiu diversas doenças reumáticas imunologicamente mediadas; A realização de uma Metarregressão, para avaliar fontes potenciais de heterogeneidade entre os estudos; A ausência de viés de publicação, onde o teste de Egger apresentou $p= 0,6854$. A ausência desse viés também pode ser observada por meio da utilização do gráfico de funil, em que a maioria dos estudos está localizada na ponta do “funil”; A força da evidência baseada no GRADE.

Com relação às limitações dos estudos avaliados, 61% do total relataram limitações e alguns vieses foram citados, entre eles o viés de referência citado por DREYER et al., 2011, ou seja, esse viés se refere aos pacientes que foram encaminhados apresentando o curso da doença em estado grave e não representou os pacientes que estavam com sintomas leves da doença reumática, apresentando uma limitação nos resultados do estudo. Outra limitação citada entre os artigos avaliados foi a ausência de história dos pacientes, ou história familiar de malignidade ou infecção viral prévia (WANG, L. H. et al., 2020).

Entre os 18 estudos incluídos na metanálise, 8 (35%) deles trataram da associação entre LES e câncer. Nesse sentido, conforme RAGNARSSON et al., 2003, existe um aumento na incidência de câncer de pele e provavelmente linfoma em pacientes com LES. Da mesma forma BJORNADAL et al., em 2002, encontraram um risco aumentado de câncer em pacientes com LES, principalmente devido a linfoma, câncer de pulmão e carcinoma de células escamosas.

Além disso, dos artigos incluídos na metanálise, aqueles que abordaram a associação de câncer e SS corresponderam a 17% (4 estudos). Nesse cenário, segundo o estudo de BRITO-ZÉRON et al., em 2017, pacientes com SS primária tinham 11 vezes mais chance de desenvolver câncer hematológico (sendo um terço dos linfomas), além de maior risco de desenvolver alguns tipos de câncer sólido (tireoide, cavidade oral e estômago). Assim, os pacientes com SS primária devem ser monitorados de perto. Esses relatos corroboram resultados encontrados em nosso estudo no qual estudos com SS e LES apresentam SIRs mais elevados.

Finalmente, sete estudos incluídos nesta revisão sistemática foram originados em Taiwan e estudos adicionais são necessários para avaliar a generalização. Apesar das limitações, esta revisão sistemática e metanálise fornece evidências recentes sobre a associação de doença reumática imunologicamente mediada e câncer de cabeça e pescoço.

Dessa forma, a identificação do risco de câncer de cabeça e pescoço nesta população é essencial para oferecer orientação com relação a prevenção primária e um acompanhamento adequado com o objetivo de realizar diagnóstico precoce.

6 CONCLUSÃO

Esta metanálise demonstrou significância estatística para o risco de câncer em pacientes com LES, apresentando o dobro de risco para o desenvolvimento de câncer com uma confiança moderada da estimativa do efeito avaliado pelo GRADE. Para SS, ES e MII o risco de câncer foi verificado através dos valores do SIR, porém com um grau de evidência baixo,baixo e muito baixo,respectivamente, devendo ser interpretado com cautela. Por outro lado, o risco para AR foi praticamente nulo, mas a certeza da evidência foi muito baixa, indicando pouca confiança na estimativa desse resultado.

Algumas limitações apresentadas nessa revisão sistemática versam sobre o delineamento dos estudos que não foram relatados em alguns artigos, a terapia imunossupressora também foi omitida na maioria dos estudos e os fatores de confundimento para o câncer como tabagismo, alcoolismo, obesidade, exposição prévia ao papiloma vírus humano (HPV) e ao vírus Epstein-Barr EBV, exposição aos raios solares e fatores genéticos não foram controlados. .Por isso, sugere-se que pesquisas futuras controlem esses vieses para identificar os fatores específicos que são responsáveis pelo câncer de cabeça e pescoço.

Enfim, Os profissionais de saúde devem estar cientes dessa associação potencial, especialmente para o desenvolvimento de câncer de cabeça e pescoço, durante o curso da doença de um paciente com diagnóstico de doença reumática, ou seja, recomenda-se que durante o atendimento clínico seja realizado exame físico completo e também laboratorial preliminar para detectar sinais precoces de neoplasias de cabeça e pescoço.

REFERÊNCIAS

- ABDEL-NASSER, A. M.; RASKER, J. J.; VALKENBURG, H. A. Epidemiological and clinical aspects relating to the variability of rheumatoid arthritis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 1997. v. 27, n. 2, p. 123–140.
- ADES, A. E.; LU, G.; HIGGINS, J. P.T. The interpretation of random-effects meta-analysis in decision models. *Medical Decision Making*, 2005. v. 25, n. 6, p. 646–654.
- ALVARENGA, L. D. M. *et al.* Epidemiologic evaluation of head and neck patients in a university hospital of Northwestern São Paulo State. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 2008. v. 74, n. 1, p. 68–73.
- SUASSUNA, A. "Só nos dão o osso"- releia entrevista com Ariano Suassuna. *Rev. Forum* <https://revistaforum.com.br/cultura/2014/7/26/so-nos-do-osso-releia-entrevista-com-ariano-suassuna-3360.html>. acesso em 08/03/2022
- BALBI, G. G. M. Neoplasia associada ao tratamento das doenças reumáticas. *Revista Paulista de Reumatologia*, 2020. n. 2020 jan-mar;19(1), p. 13–16.
- BJÖRNÅDAL, L. *et al.* Increased cancer incidence in a Swedish cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2002. v. 31, n. 2, p. 66–71.
- BRITO-ZERÓN, P. *et al.* Characterization and risk estimate of cancer in patients with primary Sjögren syndrome. *Journal of Hematology and Oncology*, 2017. v. 10, n. 1, p. 1–12.
- CAPPELLI, L. C. *et al.* Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2017. v. 76, n. 1, p. 43–50.
- CHEN, Y. J. *et al.* Malignancy in systemic lupus erythematosus: A nationwide cohort study in Taiwan. *American Journal of Medicine*, 2010. v. 123, n. 12, p. 1150.e1-1150.e6. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.08.006>>.
- _____ *et al.* The risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis: A nationwide cohort study in Taiwan. *Arthritis and Rheumatism*, 2011. v. 63, n. 2, p. 352–358.
- CIBERE, J.; SIBLEY, J.; HAGA, M. Systemic lupus erythematosus and the risk of malignancy. *Lupus*, 2001. v. 10, n. 6, p. 394–400.

CIBERE, Jolanda; SIBLEY, John; HAGA, May. Rheumatoid arthritis and the risk of malignancy. *Arthritis and Rheumatism*, 1997. v. 40, n. 9, p. 1580–1586.

COSTES, V. Pathologie lymphoïde de la tête et du cou. *Annales de Pathologie*, 2009. v. 29, n. 4, p. 323–334.

DREYER, L. *et al.* High incidence of potentially virus-induced malignancies in systemic lupus erythematosus: A long-term followup study in a Danish cohort. *Arthritis and Rheumatism*, 2011. v. 63, n. 10, p. 3032–3037.

DURÁN, L. F. L. *et al.* Linfoma de células T periférico de labio. *Dermatologia Revista Mexicana*, 2011. v. 55, n. 2, p. 95–98.

IGUSA, T. *et al.* Autoantibodies and scleroderma phenotype define subgroups at high-risk and low-risk for cancer. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2018. v. 77, n. 8, p. 1180–1187.

INFANTE-RIVARD, C. *et al.* A retrospective cohort study of cancer incidence among patients treated with radiosynoviorthesis. *Haemophilia*, 2012. v. 18, n. 5, p. 805–809.

Jl, J. *et al.* Cancer risk in patients hospitalized with polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: A follow-up study in Sweden. *Rheumatology*, 2010. v. 49, n. 6, p. 1158–1163.

KAUL, A. *et al.* Systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Disease Primers*, 2016. v. 2, n. June, p. 1–22. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.39>>.

KUO, C. F. *et al.* Incidence, cancer risk and mortality of dermatomyositis and polymyositis in Taiwan: A nationwide population study. *British Journal of Dermatology*, 2011. v. 165, n. 6, p. 1273–1279.

_____ *et al.* Cancer risk among patients with systemic sclerosis: A nationwide population study in Taiwan. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2012. v. 41, n. 1, p. 44–49.

LIANG, Y. *et al.* Primary Sjögren's syndrome and malignancy risk: A systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014. v. 73, n. 6, p. 1151–1156.

MACHADO, R. I. L.; SOUSA BRAZ, A. DE; FREIRE, E. A. M. Incidência de neoplasias nas doenças reumatológicas autoimunes mais prevalentes: Uma revisão

sistemática. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2014. v. 54, n. 2, p. 131–139.

MELLEMKJER, L. *et al.* Non-Hodgkin's lymphoma and other cancers among a cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 1997. v. 40, n. 4, p. 761–768.

O'NEILL, S.; CERVERA, R. Systemic lupus erythematosus. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*, 2010. v. 24, n. 6, p. 841–855. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2010.10.006>>.

PARIKH-PATEL, A. *et al.* Cancer risk in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in California. *Cancer Causes and Control*, 2008. v. 19, n. 8, p. 887–894.

PSIANOU, K. *et al.* Clinical and immunological parameters of Sjögren's syndrome. *Autoimmunity Reviews*, 2018. v. 17, n. 10, p. 1053–1064. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.05.005>>.

RAGNARSSON, Ó.; GRÖNDAL, G.; STEINSSON, K. Risk of malignancy in an unselected cohort of Icelandic patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2003. v. 12, n. 9, p. 687–691.

SIEGEL, R. L. *et al.* *Cancer Statistics, 2021*. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021. v. 71, n. 1, p. 7–33.

STOCKTON, D.; DOHERTY, V. R.; BREWSTER, D. H. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: A Scottish population-based cohort study. *British Journal of Cancer*, 2001. v. 85, n. 1, p. 41–45.

STROUP, D. F. *et al.* *Meta-analysis of Observational Studies*. 2000.

TALLBACKA, K. R.; PETTERSSON, T.; PUKKALA, E. Increased incidence of cancer in systemic lupus erythematosus: a Finnish cohort study with more than 25 years of follow-up. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 2018. v. 47, n. 6, p. 461–464. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/03009742.2017.1384054>>.

THEANDER, E. *et al.* Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: A cohort study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2006. v. 65, n. 6, p. 796–803.

UNGPRASERT, P. *et al.* Risk of malignancy in patients with giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis*

and Rheumatism, 2014. v. 44, n. 3, p. 366–370. Disponível em:
<<http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.06.004>>.

WANG, L. H. *et al.* Bidirectional relationship between primary sjögren syndrome and non-hodgkin lymphoma: A nationwide taiwanese population-based study. *Journal of Rheumatology*, 2020. v. 47, n. 9, p. 1374–1378.

WENG, M. Y. *et al.* Incidence of cancer in a nationwide population cohort of 7852 patients with primary Sjögren's syndrome in Taiwan. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2012. v. 71, n. 4, p. 524–527.

YAMADA, T. *et al.* Incidence of malignancy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International*, 2011. v. 31, n. 11, p. 1487–1492.

APÊNDICE A – PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

<i>First author, year</i>	<i>Location</i>	<i>Study design</i>	<i>Study type</i>	<i>follow-up time</i>	<i>Type of rheumatic disease</i>	<i>Sample size</i>	<i>Sex of cases</i>	<i>Female Percent</i>	<i>Observed/Expected</i>	<i>SIR</i>	<i>Cancer site</i>
Tallbacka, 2018	Finland	prospective cohort	Population-based	1967 a 2013	SLE	205	Both	88.78	1/0.07	13.5	Pharynx 1
Dreyer, 2011	Denmark	retrospective cohort	Hospital-based	1951 a 2006	SLE	576	Both	96.18	2/0,9	2.22	Buccal cavity and pharynx 1; Thyroid 1
Chen, 2010	Taiwan	retrospective cohort	Population-based	1996 a 2007	SLE	11.763	Both	88.36	33/13.08	2.52	Oropharynx and larynx 9; Nasopharynx, sinus, ears 10; Thyroid gland 14
Parikh-Patel, 2008	USA	retrospective cohort	Hospital-based	1991 a 2002	SLE	30.478	Both	89.02	30/16.4	1.83	Thyroid 30
Ragnarsson, 2003	Iceland	retrospective cohort	Population-based	1957 a 2001	SLE	238	Both	89.49	2/0.62	3.23	Larynx 1; Thyroid 1
Bjornadal, 2002	Sweden	prospective cohort	Hospital-based	1964 a 1995	SLE	5.715	Both	73.50	18/12,6	1.43	Buccal 11; Larynx 6; Thyroid 1
Cibere, 2001	Canada	prospective cohort	Population-based	1975 a 1994	SLE	297	Both	83.83	1/0.1	10	Oropharynx 1
Mellemkjer 1997	Denmark	prospective cohort	Hospital-based	1977 a 1991	SLE	1.585	Both	82.52	3/1.7	1.76	Buccal cavity and pharynx 1; Larynx 2
Wang, 2020	Taiwan	retrospective cohort	Population-based	1998 a 2012	SS	15.636	Both	88.95	77/30,82	2.50	Mouth 24; Nasopharynx 11; Thyroid gland 42

Brito-Zeron, 2017	Spain	prospective cohort	Hospital-based	2005 a 2012	SS	1.300	Both	92.38	8/1.78	4.49	Thyroid 4; Lip, oral cavity 4
Weng, 2012	Taiwan	prospective cohort	Population-based	2000 a 2008	SS	7.852	Both	88	20/9.4	2.13	Mouth 3; Nasopharynx 3; Thyroid gland 14
Theander, 2006	Sweden	prospective cohort	Population-based	1984 a 2002	SS	507	Both	45.75	2/0.48	4.17	Mouth and throat 1; Thyroid gland 1
Infante–Rivard, 2012	Canada	retrospective cohort	Population-based	1976 a 2001	RA	2.412	Both	61.5	5/5.24	0.95	Mouth 2; Thyroid 3
Chen, 2011	Taiwan	retrospective cohort	Population-based	1996 a 2007	RA	23.644	Both	78,36	76/61.33	1.24	Nasopharynx, sinus, ears 22; Thyroid 23; Oropharynx and larynx 31
Parikh-Patel, 2009	USA	retrospective cohort	Hospital-based	1991 a 2002	RA	84.475	Both	77.22	26/37,1	0.7	Thyroid 26
Cibere, 1997	Canada	prospective cohort	Population-based	1966 a 1995	RA	862	Both	67	3/1	3	Oropharynx 3
Yamada, 2011	Japan	prospective cohort	Population-based	2001 a 2005	RA	7566	Both	81.8	8/NR	NR	Oral/pharyngeal 2; Laryngeal 2; Thyroid 4
Kuo, 2012	Taiwan	prospective cohort	Population-based	1996 a 2008	SSc	2.053	Both	77	11/3	3.67	Oral cavity, pharynx 11
Abu-Shakra 1993	Canada	retrospective cohort	Hospital-based	1978 a 1992	SSc	248	Both	85	1/NR	NR	Oral cavity 1
Chen, 2010	Taiwan	prospective cohort	Population-based	1997 a 2007	IIM	1.655	Both	69	36/1.27	28.35	Nasopharynx 32; Oropharynx and larynx 1; Thyroid 3
Kuo, 2011	Taiwan	prospective cohort	Population-based	2003 a 2007	IIM	1303	Both	70	21/NR	NR	Nasopharyngeal 19; Thyroid 2

Stockton, 2001	UK	retrospective cohort	Population-based	1982 a 1996	IIM	705	Both	61	2/NR	NR	Tongue 1; Thyroid 1
Ji, 2010	Sweden	prospective cohort	Population-based	1965 a 2006	PMR-GCA	35.918	NR	NR	65/NR	NR	Upper aerodigestive tract 50; Thyroid gland 15

Note. SIR=Standardized Incidence Ratio; SLE = Systemic lupus erythematosus; SS = Sjögren's syndrome; RA = Rheumatoid arthritis; SSc= Systemic scleroderma; IIM= Idiopathic inflammatory myopathies; PMR= Polymyalgia rheumatica; GCA= Giant cell arteritis. NR= not reported

Fonte: Elaboração própria (2021)

ANEXO A – CHECKLIST MOOSE

Item No	Recomendação	Relatada na Página Nº
A introdução deve incluir		
1	Definição do problema	13
2	Hipótese	13
3	Descrição do(s) desfecho(s) de estudo	18
4	Tipo de exposição ou intervenção utilizada	13
5	Tipo de desenhos de estudo utilizados	18
6	População de estudo	13
A estratégia de busca deve incluir		
7	Qualificações dos pesquisadores (por exemplo, bibliotecários e pesquisadores)	23
8	Estratégia de busca, incluindo período de tempo envolvido na síntese e palavras-chave	21
9	Quais esforços foram realizados para incluir todos os estudos disponíveis, incluindo contato com os autores	21
10	Bases de dados e registros pesquisados	21
11	Software de busca usado, nome e versão, incluindo recursos especiais utilizados	23
12	Uso de busca manual (por exemplo, listas de referência de artigos obtidos)	23
13	Lista de citações recuperadas pela estratégia e busca e lista de citações excluídas, com suas justificativas	32
14	Método para tratamento dos artigos publicados em outros idiomas além do inglês	Não aplicável
15	Método de tratamento de resumos e estudos não publicados	Não aplicável
16	Descrição de qualquer contato com os autores	Não aplicável
A seção de métodos deve incluir:		
17	Descrição da relevância ou adequação dos estudos agrupados para avaliação da hipótese a ser testada	26
18	Justificativa para a seleção e codificação de dados (por exemplo, princípios clínicos sólidos ou conveniência)	23
19	Documentação de como os dados foram classificados e codificados (por exemplo, revisores independentes, cegamento e confiabilidade entre avaliadores)	23
20	Avaliação de fatores de confusão (por exemplo, comparabilidade de casos e controles em estudos, quando apropriado)	24
21	Avaliação da qualidade do estudo, incluindo cegamento dos avaliadores ou revisores, estratificação ou regressão em possíveis preditores dos resultados do estudo	24

22	Avaliação da heterogeneidade	30
23	Descrição de métodos estatísticos (por exemplo, descrição completa de modelos de efeitos fixos ou aleatórios, justificativa para escolha do método e se o modelo leva em conta as variáveis preditores, efeito dose-resposta ou meta-análise cumulativa) com detalhes suficientes para serem replicados	29
24	Fornecimento de tabelas e gráficos apropriados	20,21,24,28,32
O relatório de resultados deve incluir		
25	Gráfico que resume as estimativas de estudos primários e a estimativa geral de efeito	36
26	Tabela com informações descritivas para cada estudo incluído	anexoA
27	Resultados do teste de sensibilidade (por exemplo, análise de subgrupo)	39
28	Indicação de incerteza estatística dos resultados	Não aplicável
O relatório da discussão deve incluir		
29	Avaliação quantitativa de viés (por exemplo, viés de publicação)	43
30	Justificativa para exclusão (por exemplo, exclusão de citações em outros idiomas)	42
31	Avaliação da qualidade dos estudos incluídos	44
O relatório das conclusões deve incluir		
32	Consideração de explicações alternativas para os resultados observados	46
33	Generalização das conclusões (ou seja, apropriadas para os dados apresentados e dentro do domínio da revisão da literatura)	46
34	Diretrizes para pesquisas futuras	46
35	Divulgação da fonte de financiamento	Não aplicável