

Mariana Ferreira Fernandes da Silva

**INCIDÊNCIA DE TUMORES METASTÁTICOS NA REGIÃO
BUCO-MAXILO-FACIAL:
UMA META-ANÁLISE**

Dissertação submetida ao Programa de
Pós-Graduação da Universidade
Federal de Santa Catarina para a
obtenção do Grau de Mestre em
Odontologia.
Orientador: Prof^ª. Dr^ª. Graziela De
Luca Canto
Coorientador: Prof. Dr. Rogério
Gondak

Florianópolis
2017

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária
da UFSC.

Ferreira Fernandes da Silva, Mariana
Incidência de tumores metastáticos na região
bucó-maxilo-facial: uma meta-análise / Mariana
Ferreira Fernandes da Silva ; orientadora, Graziela
De Luca Canto, coorientador, Rogério Gondak, 2017.
91 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde,
Programa de Pós-Graduação em Odontologia,
Florianópolis, 2017.

Inclui referências.

1. Odontologia. 2. Metástases; tumores
metastáticos. 3. Região buco-maxilo-facial. 4.
Neoplasia; câncer. 5. Revisão sistemática. I. De
Luca Canto, Graziela. II. Gondak, Rogério. III.
Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de
Pós-Graduação em Odontologia. IV. Título.

Mariana Ferreira Fernandes da Silva

**INCIDÊNCIA DE TUMORES METASTÁTICOS NA REGIÃO
BUCO-MAXILO-FACIAL:
UMA META-ANÁLISE**

Esta dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de
“Mestre”, aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-
Graduação em Odontologia.

Florianópolis, 7 de junho de 2017.

Prof.^a Elena Riet Correa Rivero, Dr.^a
Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Prof.^a Graziela De Luca Canto, Dr.^a
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. André Luís Porporatti, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Elena Riet Correa Rivero, Dr.^a
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Beatriz Dulcineia Mendes de Souza, Dr.^a
Membro Externo
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Carolina Amália Barcellos Silva, Dr.^a
Suplente
Universidade Federal de Santa Catarina

Dedico esse trabalho a minha querida família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela vida e saúde. À minha família, em especial às minhas filhas e ao meu marido. Às pessoas que cruzaram o meu caminho durante este período e nele fizeram grande diferença, ajudando-me a melhorar a visão do mundo acadêmico e corroborando assim para meu crescimento pessoal. Aos obstáculos transpostos me permitindo acreditar o quanto sou capaz. Por me permitir chegar até este momento.

À Dr. Kamile Leonardi Dutra por toda dedicação, companheirismo, confiança e motivação nesta jornada.

Ao Professor Rogério Gondak por sua benevolência me fazendo sempre acreditar no meu potencial.

À Professora Elena Riet Correa Rivero, pelo exemplo de força, dedicação e comprometimento com seu trabalho. Agradeço também pela motivação, aprendizado, atenção em momentos de desespero e a oportunidade de amizade.

À Professora Graziela De Luca Canto agradeço por não ter desistido de mim e me mostrado o quanto a dedicação e o foco trazem resultados e frutos maravilhosos. Agradeço por me apresentar ao mundo acadêmico e à revisão sistemática.

Aos amigos e colegas desta caminhada, Karin Tomazeli, Bianca Carla Bianco, Guilherme Henrique Ribeiro, Emannuely da Silva Chrun, Diogo Lenzi Capella, Jussara Maria Gonçalves, Angélica Reinheimer, Rúbia Teodoro Stuepp, Fernanda Scotti, Caroline Zimmermann, Elis Batistella, Isabela Porto de Tolêdo e Georgia Martini. Agradeço pela troca de experiências, alegrias, angústias e pela convivência prazerosa.

À Universidade Federal de Santa Catarina e aos professores do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, em especial aos professores da área de concentração em Diagnóstico Bucal, Elena Riet Correa Rivero, Filipe Modolo Siqueira, Felipe Ivan Daniel, Maria Inês Meurer, Mabel Mariela Rodriguez Cordeiro, Marcio Corrêa, Liliane Janete Grando, Rogério Gondak e Graziela De Luca Canto. Sou muito grata também ao professor André Porporatti por sua ajuda e capacidade de simplificar o conteúdo de revisão sistemática e meta-análise.

O êxito da vida não se mede pelo caminho que
você conquistou, mas sim pelas dificuldades que
superou no caminho.

(Abraham Lincoln)

RESUMO

Objetivo. A proposta deste estudo foi determinar a melhor evidência disponível sobre o sítio da região buco-maxilo-facial mais acometido por metástases; assim como o tumor primário com maior ocorrência de metástase nestas regiões. **Métodos.** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura considerando somente estudos escritos no alfabeto latino romano e sem restrições de período de publicação. Foram desenvolvidas estratégias de busca para cinco bases de dados: LILACS, LIVIVO, PubMed, Scopus, Web of Science; além de outras duas bases de dados da literatura cinzenta: Google Scholar e ProQuest. O risco de viés foi avaliado utilizando o "Meta-Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument" (MASTARI). Os estudos foram selecionados de forma independente, por 2 examinadores, em 2 fases: leitura de resumos e leitura de texto completo. **Resultados.** A busca nas bases de dados resultou em 3403 artigos. Após a remoção dos duplicados, restaram 1754 artigos fase 1. A leitura dos resumos identificou 64 estudos para fase 2, dos quais 20 foram finalmente incluídos nesta revisão. Foram identificados tumores metastáticos oriundos de tumores primários da mama, próstata, tireoide, intestino, pulmão, rins, esôfago, estômago, pélvis, fígado, cérebro, pâncreas, ovário, laringe, pele, útero, testículos, entre outros. Foi encontrada uma variabilidade nos sítios da cavidade oral afetados, envolvendo onze diferentes regiões anatômicas, além da região maxilomandibular. Dezesete estudos foram classificados como de risco de viés moderado e três como de baixo risco de viés. O sítio da região buco-maxilo-facial mais acometido por metástases foi a mandíbula (54,92%), seguida pelos tecidos moles (40,16%) e maxila (11,69%). **Conclusão.** Com base nas evidências disponíveis, o tumor primário com maior ocorrência de metástase foi oriundo do pulmão, próstata e seguidos de igual incidência mama, fígado e rins. O sítio mais acometido por metástases foi a mandíbula, seguida pelos tecidos moles e maxila.

Palavras-chave: Neoplasia; metástases; boca; tumores metastáticos; câncer; revisão sistemática.

ABSTRACT

Objective. The purpose of this study was to determine the best available evidence on the site of the maxillofacial region which is mostly affected by metastases, as well as the primary tumor with a higher occurrence of metastasis in these regions. **Methods.** A systematic review of the literature was carried out considering only studies written in the Roman Latin alphabet and without any publication period restrictions. Searching strategies were developed for five databases: LILACS, LIVIVO, PubMed, Scopus, Web of Science and also two other gray-related literature databases: Google Scholar and ProQuest". The risk of bias was evaluated by using the Meta-Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument (MASTARI). The studies were selected in an independent manner, by two examiners, in two phases: abstracts' reading and full-texts reading. **Results.** The database search resulted in 3403 articles. After removing the duplicated ones, 1754 articles remained in phase 1. The abstracts' reading identified 64 studies for phase 2, from which 20 were ultimately included in the present review. Metastatic tumors from primary breast, prostate, thyroid, intestine, lung, kidneys, esophagus, stomach, pelvis, liver, brain, pancreas, ovary, larynx, skin, uterus and testicles tumors, among others, have been identified. The sites affected in the oral cavity widely varied, involving eleven different anatomical regions, besides the maxillary bones. Seventeen studies were classified as having a moderate bias risk and three as having a low risk of bias. The site of the oral cavity and maxillomandibular region which was mostly affected by metastases was the mandible (54.92%), followed by soft tissues (40.16%) and maxilla (11.69%). **Conclusion.** Based on available evidence, the primary tumor with the highest occurrence of metastasis in the oral cavity and maxillary bones was from the lung and the prostate, followed by breast, kidneys and liver. The site mostly affected by metastases was the mandible, followed by soft tissues and maxilla

Keywords: Neoplasm; mouth; metastasis; metastatic tumors; cancer; systematic review.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de busca na literatura e critérios de elegibilidade, adaptado do PRISMA.	38
Figura 2 - Forest Plot dos estudos em que o tumor metastático acometeu a mandíbula.	65
Figura 3 - Forest Plot dos estudos em que o tumor metastático acometeu a maxila.	65
Figura 4 - Forest Plot dos estudos em que o tumor metastático acometeu tecidos moles da cavidade oral.	66
Figura 5 - Distribuição dos sítios de tumores primários que mais acometem a região buco-maxilo-facial relacionados aos estudos.	66
Figura 6 - Distribuição dos tipos histológicos mais acometidos relacionados aos estudos.	67

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Descrição da estratégia PECOS para a elaboração da pergunta de pesquisa. Florianópolis, SC, Brasil, 2017.....	29
Quadro 2 - Estratégias de busca desenvolvidas e adaptadas.	30
Quadro 3 - Perguntas utilizadas para análise do risco de viés para estudos descritivos.....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Artigos excluídos e razão de exclusão (n=44).....	36
Tabela 2 - Principais características dos estudos incluídos (n=20).	41
Tabela 3 - Risco de viés para estudos descritivos do MASTARI. O risco de viés foi caracterizado como alto quando os estudos tiveram pontuação igual ou menor a 49% para respostas “Y” (Sim); Moderado quando a pontuação ficou entre 50% a 69% para “Y”; e baixo para igual ou maior a 70% de respostas “Y”	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

I2 – Inconsistência

IC – Intervalo de Confiança

MAStARI – (do inglês) Meta-Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument

MEC – Matriz extracelular

MMPs – Metaloproteinases de Matriz

NA – Não aplicável

PECOS – Acrônimo (do inglês) que significa: Participants, Intervention ou Exposition, Comparison, Outcome, Study

PRISMA – (do inglês) Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Checklist

PROSPERO – (do inglês) Prospective Register of Systematic Reviews

RS – Revisão sistemática

UFSC – Universidade Federal de Santa Catarina

VEGF – Fator de crescimento vascular endotelial

TEM – Transição epitélio-mesênquima

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	25
2	OBJETIVOS	28
2.1	OBJETIVO GERAL	28
2.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	28
3	MÉTODOS	29
3.1	ELABORAÇÃO DA PERGUNTA DE PESQUISA	29
3.2	PROTOCOLO E REGISTRO	30
3.3	ESTRATÉGIA DE BUSCA	30
3.4	CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	32
3.4.1	Critérios de inclusão	33
3.4.2	Critérios de exclusão	33
3.5	FONTES DE INFORMAÇÃO	33
3.6	SELEÇÃO E ANÁLISE DOS ESTUDOS	33
3.6.1	Processo de coleta de dados e itens de dados	34
3.6.2	Risco de viés nos estudos	34
3.7	SÍNTESE DOS RESULTADOS	35
4	RESULTADOS	36
4.1	SELEÇÃO DE ESTUDOS	36
4.2	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS	39
4.3	RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS	57
4.4	RESULTADOS DE ESTUDOS INDIVIDUAIS	61
4.5	SÍNTESE DOS RESULTADOS	64
5	DISCUSSÃO	68
6	CONCLUSÃO	71
	REFERÊNCIAS	72
	APÊNDICE A – Resultado da meta-análise	76
	ANEXO A – Protocolo de pesquisa conforme registrado no PROSPERO	83
	ANEXO B – PRISMA Checklist	88

1 INTRODUÇÃO

As células normais se dividem, amadurecem e morrem, renovando-se continuamente. Quando acontece o desenvolvimento de células anormais, deixando de seguir esse processo natural e sofrendo mutações que podem provocar danos em um ou mais genes de uma única célula, levando à um câncer (HAHAHAN E WEINBERG, 2000; 2011)

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define o termo câncer como um grande grupo de doenças que pode afetar qualquer parte do organismo. Outros termos utilizados com mesmo objetivo são tumores malignos e neoplasias malignas. Uma das características principais do câncer é o crescimento rápido e anormal de células defeituosas, as quais se multiplicam além dos seus limites habituais, podendo invadir e destruir tecidos adjacentes ou ainda disseminar para outros órgãos. A este processo de acometimento de outras partes do organismo, distantes de sua origem primária, denomina-se metástase, o qual configura um agravamento da doença sendo um dos responsáveis por um grande número de óbitos relacionados ao câncer (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

A origem do câncer primário se dá por meio de uma única célula normal que sofre transformação em uma célula tumoral, por meio de vários estágios. Essas alterações são resultados de interações entre fatores genéticos, epigenéticos e externos. Dentre os agentes externos pode-se citar: carcinógenos físicos (radiação ionizante e ultravioleta), carcinógenos químicos (amianto, tabaco, arsênio, aflatoxina), carcinógenos biológicos (infecções virais e bacterianas) e os ambientais. O envelhecimento é outro fator fundamental para o desenvolvimento do câncer, devido ao acúmulo de fatores de riscos somado com a tendência dos mecanismos de reparo celular se tornarem menos efetivos com o aumento da idade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

A metástase é o resultado bem sucedido da invasão das células tumorais. A invasão na disseminação da célula tumoral é resultado da perda da adesão célula-célula, podendo ser evidenciado, por exemplo, pela redução da regulação da expressão das E-caderinas (caderinas epiteliais) nos tumores epiteliais (Tracey A. Martin , Lin Ye , Andrew J. Sanders , Jane Lane e Wen G. Jiang *). Seguidos por outro fator necessário para ocorrência da metástase nos tumores epiteliais e mesenquimais, sendo a degradação da membrana basal, configurando a primeira e principal barreira encontrada pela célula tumoral na tentativa de migrar do sítio do tumor primário para o tecido conjuntivo adjacente.

A conformidade celular do tecido conjuntivo adjacente ao tumor também é considerada uma barreira à disseminação tumoral. Neste caso, as moléculas das famílias das metaloproteinases de matriz (MMPs) e das integrinas são responsáveis pela modificação da matriz extracelular causando uma degradação e afrouxamento deste tecido, permitindo que a célula tumoral migre do tumor primário e invada o estroma adjacente (VAN DER WAAL *et al* 2003 e HIRSHBERG *et al* 2014). Em tecidos epiteliais quando as células transpõem essa barreira, adquirindo um fenótipo mesenquimal, caracterizando assim a transição epitélio-mesênquima (TEM), onde a célula cancerosa adquire um fenótipo mesenquimatoso, sofrendo a dissolução da aderência celular, perda de polaridade celular, interação célula-matriz, alta mobilidade celular, produzindo matriz, aumentando assim a sobrevivência no microambiente do tecido conjuntivo (LIM e THIERRY;2012 E LAMOUILLE. S, XU.J, DERYNCK.; 2014).

Os processos de disseminação celular podem ocorrer de duas maneiras: por células individuais ou por grupos celulares. O intravasamento da célula unitária ocorre com a penetração da célula tumoral no vaso sanguíneo, vencendo às barreiras hidrodinâmicas do meio e do sistema imunológico e se aderindo à célula endotelial. Posteriormente, esta célula irá se proliferar no interior dos vasos formando grupos celulares que irão invadir os tecidos adjacentes e induzir a angiogênese ocorrendo assim o extravasamento. A formação de novos vasos sanguíneos irá nutrir e dar condições para a continuidade do crescimento tumoral (REYMOND,. N D ÁGUA.BB,RIDLEY.AJ.; 2013).

Além da via de metástase hematogênica descrita, a disseminação pela via linfática também pode ocorrer, na qual o primeiro linfonodo a ser invadido é chamado de linfonodo sentinela.

O linfonodo sentinela (gânglio linfático) é o primeiro linfonodo que recebe células malignas oriundas de um tumor primário, constituindo a primeira barreira defensiva do organismo contra o espalhamento do câncer. O exame clínico preconizado é a palpação cervical bilateral e, se houver linfonodo metastático, a característica clínica dele será de superfície endurecida, com tendência à diminuição de mobilidade em relação aos planos adjacentes e sendo indolor (GLOBOCAN, 2012).

Especificamente, a metástase para a cavidade oral é dividida em dois sítios de localização: mucosa oral e região maxilomandibular; por possuírem diferenças quanto à sua apresentação clínica e na provável patogênese dos tumores primários envolvidos (HIRSHBERG *et al*

2008). Acredita-se que a ocorrência de metástase na região maxilomandibular seja duas vezes mais comum que na mucosa oral; e envolva com mais incidência a mandíbula que a maxila (D'SILVA *et al* 2006 E HIRSHBERG 2008).

De maneira geral, a cavidade oral é considerada um local incomum para metástases. A disseminação do câncer nestas regiões compreende aproximadamente 1% de todos os tumores malignos orais (MEYER & SHKLAR 1965). Os tumores metastáticos da cavidade oral podem afetar tecidos moles como gengiva, mucosa do rebordo alveolar e língua. Entretanto, a mandíbula é a mais acometida, principalmente em sua parte posterior. Acredita-se que os tumores metastáticos em mandíbula originam-se com maior prevalência de tumores primários localizados na mama, seguidos de pulmão, rim, glândula tireoide, intestino, próstata, estômago, testículos e bexiga (CLAUSEN, F. & H. POULSEN 1963; MEYER & SHKLAR 1965; HIRSHBERG *et al* 1993 e HIRSHBERG *et al* 1994). Uma explicação para predileção mandibular está relacionada à maior quantidade de tecido hematopoietico na mandibular, com relação a maxila. Sendo assim, os espaços vasculares no tecido hematopoietico são sinusoidais, permitindo uma penetração mais fácil das células tumorais (JHAM *et al.*, 2011).

Devido à sua raridade, o diagnóstico é desafiador e os cirurgiões-dentistas, que muitas vezes têm pouca experiência em diagnosticar tumores metastáticos, tendem a erroneamente diagnosticar a lesão como um novo tumor primário até o exame histopatológico revelar sua verdadeira origem metastática (D'SILVA, N. J., *et al.* 2006). Além disso, os tumores metastáticos podem apresentar achados clínicos não agressivos que imitam lesões reativas ou benignas, ou mesmo infecções odontogênicas simples (HIRSHBERG *et al* 2007). CASH *et al* (1961) e HIRSHBERG *et al* (2014) relataram que as características clínicas mais comuns são inchaço, dor e dormência num tempo relativamente curto.

Uma vez que o câncer de cabeça e pescoço está relacionado a altas taxas de morbidade e morte (SERVATO *et al.*, 2013), é essencial que o clínico saiba diagnosticar e direcionar o paciente para adequada abordagem terapêutica. Cabe ressaltar que a literatura não apresenta consenso sobre os tipos mais comuns de câncer associado com metástase na região buco-maxilo-facial.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Identificar a evidência científica disponível em relação ao sítio mais acometido por tumores metastáticos na região buco-maxilo-facial.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Apresentar a incidência e a origem dos tumores metastáticos para região buco-maxilo-facial;
- Avaliar os sítios mais comumente afetados da região buco-maxilo-facial.

3 MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura seguindo as seguintes etapas: (1) elaboração da pergunta de pesquisa; (2) definição dos critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão); (3) desenvolvimento e registro do protocolo de pesquisa; (4) elaboração da estratégia de busca e execução da busca nas bases de dados; (5) identificação dos estudos; (6) coleta de dados e (7) avaliação do risco de viés dos estudos (Hemingway, 2009; Moher *et al.*, 2009; Galvão & Pereira, 2014). Cada etapa será descrita a seguir, conforme sua execução.

3.1 ELABORAÇÃO DA PERGUNTA DE PESQUISA

Duas perguntas motivaram esta pesquisa: (1) “Quais os tumores primários com metástase acometem mais a região buco-maxilo-facial e seu tipo histológico?”; (2) “Qual a área anatômica da região buco-maxilo-facial é mais acometida pelo tumor metastático?”. As perguntas de pesquisa foram elaboradas de acordo com a estratégia do uso do acrônimo PECOS (HENDERSON, 1997; Galvão & Pereira, 2014), representada no Quadro 1.

Quadro 1 - Descrição da estratégia PECOS para a elaboração da pergunta de pesquisa. Florianópolis, SC, Brasil, 2017.

PECOS	Desenho de estudo 1
Participantes	Humanos
Exposição	Tumor metastático oral
Comparação	NA
Outcome (desfecho)	Primário: Incidência de cada órgão de origem do tumor primário e o tipo histológico. Secundário: áreas anatômicas (na região buco-maxilo-facial).
Study (tipos de estudos incluídos)	Estudos observacionais

Fonte: Elaborado pelo próprio autor

3.2 PROTOCOLO E REGISTRO

Esta pesquisa foi desenvolvida baseada em um protocolo. Este protocolo foi registrado no site internacional “Registro Prospectivo de Revisões Sistemáticas” (PROSPERO- *Centre for Reviews and Dissemination, University of York, Heslington, York, United Kingdom; and the National Institute for Health Research, London, United Kingdom*) (Booth *et al.*, 2011). O protocolo está disponível publicamente *on-line* em <http://www.crd.york.ac.uk/prospero/> CRD42016049718, e encontra-se disponível no Anexo A.

O relato desta revisão sistemática foi realizado de acordo com as orientações de uma lista de verificação- *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Checklist* (PRISMA) (MOHER *et al.*, 2009) Anexo B.

3.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA

As combinações e truncamento e palavras foram estabelecidos com base nas palavras-chave mais utilizadas nos principais artigos referentes ao tema. As estratégias de busca foram desenvolvidas e adaptadas para cada uma das bases de dados com auxílio de uma bibliotecária especializada na área da saúde.

As referências encontradas em cada base de dados foram exportadas para um gerenciador de referências, *software* EndNote (EndNote X7® Basic-Thomson Reuters, Nova York, EUA). Devido à indexação de alguns estudos iguais em múltiplas bases de dados, houve duplicações de estudos nos resultados; por isto estas referências duplicadas foram localizadas e removidas com auxílio do EndNote. A data da busca final em todas as bases de dados foi no dia 10 de agosto de 2016.

Quadro 2 - Estratégias de busca desenvolvidas e adaptadas.

Base de Dados	Busca (10 de Agosto 2016)
LILACS	(tw:(cancer OR câncer OR cáncer OR neoplasma OR neoplasm OR tumor)) AND (tw:(boca OR mouth OR oral OR mandíbula OR mandible OR jaw OR maxila OR maxilar OR maxilla OR língua OR lengua OR tongue OR gengiva OR encía OR gingiva)) AND (tw:(metastase OR metástasis OR metastasis))

LIVIVO	<p>#1: cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours</p> <p>AND</p> <p>#2: "metastatic tumor" OR "metastatic tumors" OR "metastatic tumour" OR "metastatic solid tumor" OR "metastatic solid tumors" OR "metastatic solid tumour" OR "metastatic tumours" OR "metastatic neoplasm" OR "metastatic neoplasms" OR "metastatic carcinoma" OR "metastatic carcinomas" OR "metastatic sarcoma" OR "metastatic sarcomas" OR "metastatic cancer" OR "metastatic cancers"</p> <p>AND</p> <p>#3: Oral OR mouth OR jaw OR "jaw bones" OR maxilla OR "maxillary bones" OR mandible OR gingival OR tongue OR buccal</p> <p>*No #1 utilizou-se "OPEN SEARCH" e no #2 E #3 utilizou-se "TITLE"</p>
PubMed	<p>#1: neoplasms[MeSH Terms] OR cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours</p> <p>#2: "metastatic tumor" OR "metastatic tumors" OR "metastatic tumour" OR "metastatic solid tumor" OR "metastatic solid tumors" OR "metastatic solid tumour" OR "metastatic tumours" OR "metastatic neoplasm" OR "metastatic neoplasms" OR "metastatic carcinoma" OR "metastatic carcinomas" OR "metastatic sarcoma" OR "metastatic sarcomas" OR "metastatic cancer" OR "metastatic cancers"</p> <p>#3: Oral OR mouth OR jaw OR "jaw bones" OR maxilla OR "maxillary bones" OR mandible OR gingival OR tongue OR buccal</p> <p>#1 AND #2 AND #3</p>
Scopus	<p>TITLE-ABS-KEY(cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours)</p> <p>AND TITLE-ABS-KEY("metastatic tumor" OR "metastatic tumors" OR "metastatic tumour" OR "metastatic solid tumor" OR "metastatic solid tumors" OR "metastatic solid tumour" OR "metastatic tumours" OR "metastatic neoplasm" OR "metastatic neoplasms" OR "metastatic carcinoma" OR "metastatic carcinomas" OR</p>

	"metastatic sarcoma" OR "metastatic sarcomas" OR "metastatic cancer" OR "metastatic cancers") AND TITLE-ABS-KEY(Oral OR mouth OR jaw OR "jaw bones" OR maxilla OR "maxillary bones" OR mandible OR gingival OR tongue OR buccal) AND (LIMIT-TO(DOCTYPE,"ar") OR LIMIT-TO(DOCTYPE,"ip") OR LIMIT-TO(DOCTYPE,"sh"))
Web of Science	#1: TS=(Oral OR mouth OR jaw OR "jaw bones" OR maxilla OR "maxillary bones" OR mandible OR gingival OR tongue OR buccal) #2: TS=("metastatic tumor" OR "metastatic tumors" OR "metastatic tumour" OR "metastatic solid tumor" OR "metastatic solid tumors" OR "metastatic solid tumour" OR "metastatic tumours" OR "metastatic neoplasm" OR "metastatic neoplasms" OR "metastatic carcinoma" OR "metastatic carcinomas" OR "metastatic sarcoma" OR "metastatic sarcomas" OR "metastatic cancer" OR "metastatic cancers") #3: TS=(cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours) #4: #1 AND #2 AND #3
Google Scholar	"metastatic tumor" OR "metastatic cancer": "mouth OR buccal OR jaw OR maxilla OR tongue OR gingiva" *Sem citações e sem patentes
ProQuest	TI,AB(cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours) AND TI,AB(moral OR mouth OR jaw OR "jaw bones" OR maxilla OR "maxillary bones" OR mandible OR gingival OR tongue OR buccal) AND TI,AB("metastatic tumor" OR "metastatic tumors" OR "metastatic tumour" OR "metastatic solid tumor" OR "metastatic solid tumors" OR "metastatic solid tumour" OR "metastatic tumours" OR "metastatic neoplasm" OR "metastatic neoplasms" OR "metastatic carcinoma" OR "metastatic carcinomas" OR "metastatic sarcoma" OR "metastatic sarcomas" OR "metastatic cancer" OR "metastatic cancers")

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

3.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

3.4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos estudos descritivos que investigaram tumores metastáticos na região buco-maxilo-facial. Somente os estudos escritos no alfabeto latino-romano foram selecionados. Não houve restrições quanto à data de publicação.

3.4.2 Critérios de exclusão

Os seguintes critérios de exclusão foram aplicados:

1. Estudos sobre tumores primários na cavidade oral ou aqueles que relataram metástase da cavidade oral para outras partes do corpo;
2. Estudos que não apresentaram dados da incidência dos tumores primários;
3. Resenhas, cartas, resumos de conferências, apresentação de cartazes, opiniões pessoais, relatos de casos, estudos in vitro e in vivo em animais;
4. Estudos que não foram escritos no alfabeto latino-romano;
5. Estudos que não relataram a origem do tumor primário;
6. 6-Estudos com a versão completa não disponível.

3.5 FONTES DE INFORMAÇÃO

As estratégias de busca específicas para cada uma das seguintes bases de dados eletrônicas foram aplicadas em: *Latin American and Caribbean Health Sciences* (LILACS), PubMed, ScienceDirect, SCOPUS, Web of Science e (LIVIVO). Além disso, a literatura cinzenta foi pesquisada por meio do Google Scholar e ProQuest. Artigos adicionais foram buscados por uma pesquisa manual nas referências dos estudos incluídos. (Quadro 2)

3.6 SELEÇÃO E ANÁLISE DOS ESTUDOS

Os artigos identificados foram selecionados em duas fases. Na fase 1, três autores revisaram os títulos e resumos de todas as referências, de forma independente. Foram excluídos os artigos que não preenchiam os critérios de inclusão. Na fase 2, aplicaram-se os mesmos critérios de elegibilidade ao texto completo dos artigos. Os mesmos três autores revisaram independentemente todos os artigos na íntegra.

Qualquer desacordo na primeira ou segunda fase foi resolvido por meio de discussão e acordo mútuo entre os três autores. Um quarto autor foi envolvido para tomar a decisão final quando o consenso entre os três primeiros não era obtido.

3.6.1 Processo de coleta de dados e itens de dados

Dois revisores fizeram independentemente a coleta de dados dos artigos selecionados. Uma vez coletados, os dados foram conferidos pelo terceiro revisor. Qualquer divergência nas informações foi resolvida com auxílio do quarto revisor. Quando necessário, um expert no assunto foi consultado para auxiliar na decisão final.

Os seguintes dados foram extraídos e registrados para cada estudo incluído: autor, ano de publicação, país, número de casos reportados, sexo e idade dos pacientes acometidos, sítio do tumor primário, sítio metastático oral, principal conclusão e delineamento dos estudos.

3.6.2 Risco de viés nos estudos

O risco de viés foi avaliado por 3 autores de forma independente usando a ferramenta de *Meta-Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument* (MASTARI-Critical appraisal checklist for descriptive/case series), para estudos descritivos (Joana BRiggs institute, 2014). Os três autores, individualmente, responderam um questionário composto de nove perguntas referentes a questões metodológicas dos estudos incluídos (Quadro 3). As possíveis respostas eram: "sim" (para baixo risco de viés), "não" (para alto risco de viés), e "pouco claro" (unclear) ou "não aplicável". De acordo com as respostas obtidas, o risco geral de viés era gerado.

O risco de viés foi considerado baixo, quando a pontuação atingida pelo estudo foi igual ou maior a 70% de respostas "Sim"; moderado, entre 50% a 69% de respostas "Sim"; ou alto, menos de 49% para respostas "Sim".

Novamente, qualquer divergência entre os autores foi resolvida com a ajuda do quarto revisor.

Quadro 3 - Perguntas utilizadas para análise do risco de viés para estudos descritivos.

1. O estudo foi baseado numa amostra randomizada ou pseudo-randomizada?
2. Os critérios de inclusão na amostra foram claramente definidos?
3. Foram identificados fatores de confusão e estratégias para lidar com eles?
4. Os resultados foram avaliados utilizando critérios objetivos?
5. Se uma comparação foi realizada, os grupos foram suficientemente descritos?
6. Ocorreu acompanhamento (follow-up) da amostra por tempo suficiente?
7. Os resultados de participantes que foram excluídos ou que saíram da pesquisa foram descritos e incluídos na análise?
8. Os resultados foram medidos de forma confiável?
9. Foi utilizada uma análise estatística adequada?

Fonte: (Joana Briggs Institute, 2014)

3.7 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Foi realizada uma análise descritiva qualitativa dos resultados. Uma meta-análise foi planejada nos estudos que apresentaram dados suficientes. A incidência de tumores metastáticos para cavidade oral e região maxilomandibular foi analisada por dois tipos de meta-análise, para efeitos fixos e randômicos, seguindo os guias da Cochrane. A meta-análise foi realizada com o auxílio do programa estatístico MedCalc Statistical Software Versão 14.8.1 (MedCalc Software, Ostend, Bélgica). A heterogeneidade foi calculada por índices de inconsistência (I²), onde um valor superior a 50% foi considerado um indicador de heterogeneidade substancial entre os estudos e um efeito randômico será considerado. Se o valor de I² for menor que 50%, o efeito fixo é então utilizado. O nível de significância foi estabelecido em 5%

4 RESULTADOS

4.1 SELEÇÃO DE ESTUDOS

A busca nas bases de dados resultou em 3.403 estudos. Quando removidos os duplicados, 1.754 artigos restaram para serem lidos seus títulos e resumos. Cento e cinco artigos foram identificados na literatura cinzenta. Nenhum estudo foi incluído a partir da leitura da lista de referências. Após a leitura de 64 artigos em texto completo, e destes 43 foram excluídos após a aplicação dos critérios de exclusão (Tabela 1) e 20 artigos foram finalmente selecionados para compor a RS.

A Figura 1 mostra um fluxograma descrevendo o processo inteiro de identificação, inclusão e exclusão de estudos.

Tabela 1 - Artigos excluídos e razão de exclusão (n=44).

Autores	Razões de exclusão
1. Bentsianova, V. M., <i>et al</i> , 2008	3
2. Bernstein, J. M., <i>et al</i> , 1966	3
3. Baskar, S. N., 1971	3
4. Bigelow, N. H. and T. S. Walsh, 1953	3
5. Calebrese, L., <i>et al</i> , 2003	3
6. Catania, V. C., <i>et al</i> , 1969	6
7. Chan, V. C., <i>et al</i> , 1969	6
8. Cherrick, H.M. and D. Demkee, 1973	3
9. Clausen, F. and H. Poulsen, 1963	3
10. Coleman, H. and S. Sukumar, 2012	1
11. Cottini G. F and F.R. Pilheu, 1959	6
12. Cottini G. F and F.R. Pilheu, 1959	6
13. De carvalho, S.H. G., <i>et al</i> , 2012	1
14. Escovich , L., <i>et al</i> , 2001	3
15. Gyenes, V., <i>et al</i> , 1980	6
16. Hary, M. and M. lovita, 1975	6
17. Hassona, Y., <i>et al</i> , 2011	3
18. Henny, F.A, 1956	3
19. Hirshberg. A., <i>et al</i> , 2014	3
20. Hirshberg. A., <i>et al</i> , 2008	3
21. Holland, D. J, 1953	3
22. Jordan, J., <i>et al</i> , 2004	3
23. Jurgens, P. E, 1954	3
24. Lim, S. Y., <i>et al</i> , 2006	3

25. Miglani and Maccomb, 1958	3
26. Mooman, W.C and W.G shafer, 1954	6
27. Patton., <i>et al</i> , 1994	1
28. Pericardis, A. A. M,1989	6
29. Pilar-scoboda, and Markovic-peicic,1964	6
30. Plaza. J. A., <i>et al</i> , 2008	1
31. Qiu, Y. T., <i>et al</i> ,2013	3
32. Roh ,L. L., <i>et al</i> , 2008	3
33. Sage, R. H. and G. S. Hoggings, 1961	3
34. Salmam, I. and I. Langel, 1954	3
35. Salomon, M. P, 1985	6
36. Stockdale, C. R, 1959	3
37. Tanaka, M., <i>et al</i> , 2002	6
38. Valdivieso, M., <i>et al</i> ,1999	6
39. Wu, 1990	4
40. Wunderer, S, 1954	3
41. Yeo, J. F,1998	3
42. Yoon, J.H., <i>et al</i> ,2005	3
43. Young. R. J	6
44. Zegarelli, D. J., <i>et al</i> ,1971	3

Legenda: **(1)** Estudos sobre tumores primários na cavidade oral ou aqueles que relataram metástase da cavidade oral para outras partes do corpo (n = 4). **(2)** Estudos que não apresentaram dados de incidência dos tumores (n=0). **(3)** Resenhas, cartas, resumos de conferências, apresentação de cartazes, opiniões pessoais, relatos de casos, estudos in vitro e in vivo em animais (n= 26). **(4)** Estudos que não foram escritos no alfabeto latino-romano (n = 1). **(5)** Estudos que não relataram a origem do tumor primário (n=0). **(6)** Estudos com a versão completa não disponível (n=13).

Figura 1 - Fluxograma de busca na literatura e critérios de elegibilidade, adaptado do PRISMA.

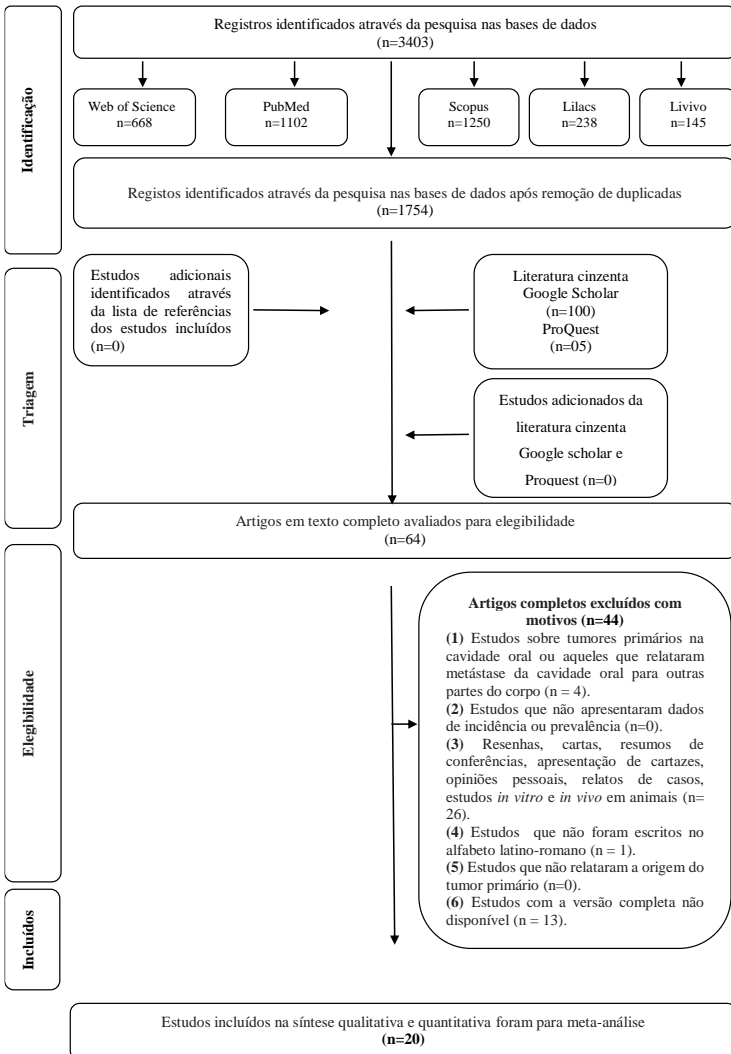


Figure 1. Diagrama de fluxo da busca realizada nas bases de dados adaptado do PRISMA

4.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Dos vinte e um artigos que foram incluídos a idade variou entre 4 meses (MUTTAGI *et al.*, 2011) e 100 anos (D'SILVA *et al.*, 2006). Seis estudos foram realizados nos Estados Unidos (CASH *et al.*, 1961; D'SILVA *et al.*, 2006; NAWALE *et al.* 2016; OWOSHO *et al.*, 2016; MCDANIEL *et al.*, 1971; PATTON *et al.*, 1994), quatro no Brasil (ANTUNES & ANTUNES, 2008; BERTELLI *et al.*, 1970; JHAM *et al.*, 2011; SERVATO *et al.*, 2013), dois na China (CAI *et al.*, 2016; SHEN *et al.*, 2009), dois na Espanha (MURILLO *et al.*, 2013; SEOANE *et al.*, 2009), um no Canadá (DALEY & DARLING, 2011), um estudo no Finlândia (CAI *et al.*, 2016), um na Índia (MUTTAGI *et al.*, 2011), um na Holanda (VAN DER WAAL *et al.*, 2003), um na Polônia (STYPULKOWSKA *et al.*, 1979), um na Coreia do Sul (SHIN *et al.*, 2012) e um no Irã (SADRI *et al.*, 2015).

ANTUNES & ANTUNES, 2008; CAI *et al.*, 2016; CALONIUS *et al.*, 1975; MUTTAGI *et al.*, 2011; NAWALE *et al.* 2016; SERVATO *et al.*, 2013; STYPULKOWSKA *et al.*, 1979 relatam que os tumores metastáticos investigados acometeram mais o sexo feminino, enquanto os demais estudos (CASH *et al.*, 1961; DALEY & DARLING, 2011; D'SILVA *et al.*, 2006; JHAM *et al.*, 2011; MCDANIEL *et al.*, 1971; MURILLO *et al.*, 2013; OWOSHO *et al.*, 2016; PATTON *et al.*, 1994; SADRI *et al.*, 2015; SEOANE *et al.*, 2009; SHEN *et al.*, 2009; SHIN *et al.*, 2012) encontraram uma relação de homens acometidos pelas metástases maior do que de mulheres. VAN DER WAAL *et al.*, 2003, encontraram a mesma prevalência nos sexos feminino e masculino. De uma maneira geral, a relação homem:mulher ficou representada por 1,04:1.

Dentre os estudos incluídos, notavelmente o local da cavidade oral mais acometido por metástase foi a mandíbula (BERTELLI *et al.*, 1970; CAI *et al.*, 2016; CASH *et al.*, 1961; DALEY & DARLING, 2011; D'SILVA *et al.*, 2006; NAWALE *et al.* 2016; OWOSHO *et al.*, 2016; JHAM *et al.*, 2011; MCDANIEL *et al.*, 1971; MURILLO *et al.*, 2013; MUTTAGI *et al.*, 2011; SEOANE *et al.*, 2009; SHEN *et al.*, 2009; STYPULKOWSKA *et al.*, 1979; VAN DER WAAL *et al.*, 2003).

Em dez estudos, o tumor primário com maior incidência de metástase para cavidade oral foi o pulmão (CAI *et al.*, 2016; CALONIUS *et al.*, 1975; JHAM *et al.*, 2011; MCDANIEL *et al.*, 1971; MURILLO *et al.*, 2013; SERVATO *et al.*, 2013; SHEN *et al.*, 2009; SHIN *et al.*, 2012; STYPULKOWSKA *et al.*, 1979; SEOANE *et al.*, 2009), seguido da próstata, reportado em quatro estudos (ANTUNES &

ANTUNES, 2008; BERTELLI *et al.*, 1970; CAI *et al.*, 2016; DALEY & DARLING , 2011) da mama com dois estudos (SEOANE *et al.*, 2009; VAN DER WAAL *et al.*, 2003), na seqüência com mesma prevalência, o fígado (SHEN *et al.*, 2009; SHIN *et al.*, 2012), rins (CASH *et al.*, 1961; SEOANE *et al.*, 2009) e tumores primários desconhecidos (D'SILVA *et al.*, 2006; SADRI *et al.*.,2015).

A Tabela 2 resume as características descritivas dos estudos incluídos.

Tabela 2 - Principais características dos estudos incluídos (n=20).

Autor, Ano, País	Núm. de Casos	Sexo F:M	Idade média ou Intervalo	Local do Tumor Primário (n*)	Local da Metástase (n*)	Histológico	Conclusões Principais
Antunes e Antunes, 2008, Brasil	10	6:4	13 a 75 anos	Tireoide (3) Próstata (3) Mama (2) Partes Moles (2)	Mandíbula (5) Maxila (5)	Carcinoma follicular de tireoide (2) Carcinoma ductal (1) Adenocarcinoma S.O.E (3) Adenocarcinoma mal-diferenciado de mama (1) Adenocarcinoma papilífero de tireoide (1) Sarcoma alveolar das partes moles (1) Fibrossarcoma mixóide das partes moles (1)	Próstata e tireóide foram os sítios com tumores primários que mais frequentemente metastatzaram na mandíbula e maxila.

Bertelli <i>et al.</i>, 1970, Brasil	10	ND	2 a 76 anos	Cólon (1) Mama (2) Osso íliaco (1) Próstata (3) Pulmão (1) Retroperitônio (1) Rins (1)	Mandíbula (10)	Carcinoma epidermóide de lábio inferior (4) Carcinoma epidermóide de pulmão (1) Carcinoma de células claras de rins (1) Adenocarcinoma de: Próstata (3) Mama (2) Colo (1) Neuroplastoma (1) Sarcoma (1)	Próstata e mama foram os sítios com tumor primário que mais frequentemente metastatizaram na mandíbula.
Cai <i>et al.</i>, 2016, China	6	4:2	51 a 81 anos	Próstata (2) Pulmão (2) Mama (1) Tireoide (1)	Mandíbula (6)	Adenocarcinoma de Próstata (2) Pulmão (2) Mama (1) Tireoide (1)	Próstata e pulmão foram os sítios com tumor primário que mais frequentemente metastatizaram

							na mandíbula.
Calonius et al., 1975, Finlândia	13	7:6	45 a 82 anos	Esôfago (1) Estômago (1) Mama (2) Músculo da coxa (1) Osso úmero (1) Pélvis (1) Próstata (1) Pulmão (3) Rins (1) Tireoide (1)	Mandíbula (6) Maxila e tecido mole (1) Tecido mole da cavidade oral (6)	Carcinoma de; Esôfago (1) Estomago (1) Células escamosas de Pulmão (1) Anaplásico de Pulmão (2) Mama (1) Adenocarcinoma de; glândula tireóide (1) Próstata (1) Mama (1) Rins (1)	Pulmão e mama foram os sítios com tumor primários mais frequentemente associados à metástase na mandíbula.
Cash et al., 1961, EUA	20	9:11	29 a 72 anos	Cólon (3) Mama (2) Pele (2) Próstata (1) Reto (1) Rins (5) Sigmoide* (2)	Mandíbula (19) Maxila (1)	Carcinoma de células escamosas de lábio (5) Adenocarcinomas de; Mama (2) Sigmoide (2) Colo (1)	Rins, lábio, sigmoide*, pele e mama foram os sítios com tumores primários mais frequentemente associados à metástase na

						Próstata (1) Reto (1)	mandíbula
Daley e Darling, 2011, Canadá	38	16:2 2	32 a 88 anos	Cólon (2) Fígado (2) Mama (5) Pele (4) Próstata (8) Pulmão (7) Rins (3) Tireoide (1)	Mandíbula (20) Maxila (1) Tecido mole da cavidade oral, pescoço (17)	U	Os tumores primários de próstata, pulmão, mama, cólon e fígado foram os mais frequentes associados com metástase na mandíbula.
D'Silva et al., 2006, EUA	114	51:5 2	31 a 100 anos	Mama (29) Pulmão (15) Região colorretal (8) Rins (3) Sistema endócrino (2) Sistema reprodutivo feminino (2) Sistema reprodutivo masculino (11)	Mandíbula (86) Maxila (17)	ND	Os tumores primários de mama, pulmão, e sistema reprodutivo masculino foram os sítios primários que mais frequentemente metastatizaram para mandíbula e maxila.

				Tireoide (3)			
Jham et al., 2011, Brasil	18	7:11	45 a 87 anos	Cólon (1) Esôfago (1) Fígado (1) Mama (4) Perna (2) Próstata (2) Pulmão (7)	Mandíbula (8) Mandíbula e maxila (1) Tecido mole da cavidade oral (9)	Carcinoma neuroendócrino de : Mama (1) Pulmão (2) Carcinoma lobular de Mama (1) Carcinoma de células escamosas de Pulmão (1) Carcinoma de células não pequenas de Pulmão (3) Adenocarcinoma de: Esôfago (1) Mama (1) Colo (1) Pumão (1) Próstata (2).	Os tumores primários de pulmão, mama, próstata e perna foram os sítios mais frequentes associados com metástase de mandíbula e de tecido mole da cavidade oral.

McDaniel et al., 1971, EUA	9	3:6	45 a 88 anos	Fígado (1) Pulmão (5) Tireoide (2)	Mandíbula (8) Maxila (1)	Carcinoma broncogênico escamoso (3) Carcinoma broncogênico escamoso pouco diferenciado (1) Carcinoma folicular de tireoide (1) Hepatoma (1)	Os tumores primários de pulmão e tireoide foram os sítios mais frequentes associados com metástase de mandíbula.
Murillo et al., 2013, Espanha	16	3:13	36 a 87 anos	Fígado (1) Mama (1) Próstata (3) Pulmão (6) Região gastrointestinal (3) Tireoide (1)	Assoalho bucal (2) Gengiva (6) Mandíbula (2) Mucosa jugal (1) Palato ósseo (1) Não determinado (4)	ND	Os tumores primários de pulmão, próstata e região gastrointestinal foram os sítios mais frequentes associados com metástase de mandíbula e de tecido mole da cavidade oral.

Muttagi et al., 2011, Índia	19	13:6	4 meses a 69 anos	Cérebro (1) Endométrio (1) Fígado (1) Glândula Adrenal (2) Mama (5) Osso (2) Pulmão (1) Rins (1) Tireoide (5)	Mandíbula (14) Maxila (5)	Carcinoma Hepatocelular (1) Carcinoma de células renais (1) Carcinoma papilar variante do folicular de tireoide (3) Carcinoma papilar de tireoide (2) Adenocarcinoma de Pulmão (1) Mama (5) Endométrio (1) Sarcoma Osteogênico (1) Osteosarcoma (1) Meduloblastoma de cérebro (1) Neuroblastoma de Adrenal (2).	Os tumores primários de mama, tireoide, ossos e região de glândula adrenal foram os sítios mais frequentes associados com metástase de mandíbula e de maxila. Todos os casos de câncer de mama apresentaram metástases em mandíbula.
------------------------------------	----	------	-------------------	---	------------------------------	---	--

Nawale et al., 2016, EUA	12	8:4	12 a 71 anos	Cólon (1) Mama (1) Pulmão (2) Região colorretal (2) Tireoide (4)	Mandíbula (12)	.Carcinoma com características neuroendócrinas (2) carcinoma papilar de tireoide (4) Adenocarcinoma de Colorectal (2) Pulmão (2) Mama (1) Colo (1)	Os tumores primários de região de tireoide foram os sítios mais frequentes associados com metástase de mandíbula.
Owosho et al., 2016, EUA	44	20:24	7 meses a 85 anos	Cólon (4) Estômago (1) Fígado (1) Glândula adrenal (4) Mama (5) Mediastino (1) Olhos (1) Pâncreas (1) Pleura (1) Próstata (2) Pulmão (9)	Mandíbula (22) Maxila (2) Gengiva (11) Mucosa oral (8) Língua (3) Tecido mole da cavidade oral (2)	ND.	Os tumores primários de pulmão, rins, mama, cólon e próstata foram os sítios mais frequentes associados com metástase na região de cabeça e pescoço, sendo

				Rins (7) Tecido mole de nádegas (1) Testículos (1) Tireoide (1) Útero (1) Ureter (1)	Gengiva e mucosa oral (1) Gengiva e língua (1)		a mais frequente a região de mandíbula.
Sadri et al., 2015, Irã	17	8:9	49.7±1.0 anos	Esôfago (1) Laringe (1) Mama (3) Mucosa oral (1) Ovário (1) Pâncreas (1) Pele (2) Pulmão (2) Pulmão e Tireoide (1)	Mandíbula (1) Tecido mole da cavidade oral (2) Laringe (1) Musculatura cervical (5) Glândula parótida (2) Glândula submandibular (1) Cérebro (1) Couro cabeludo	Carcinoma de células escamosas (7) Carcinoma lobular (2) Carcinoma papilar (1) Adenocarcinoma (5) Melanoma (2)	Os tumores primários de mama, pele e pulmão foram os sítios mais frequentes associados com metástase na região de cabeça e pescoço

(4)

Seoane <i>et al.</i>, 2009, Espanha	39	18:2 1	48 a 90 anos	Cerebelo (1) Cólon (2) Esôfago (1) Fígado (2) Mama (8) Próstata (3) Pulmão (8) Rins (8) Tireoide (2)	Mandíbula (21) Maxila (4) Mandíbula e maxila (1) Tecido mole da cavidade oral (11) Palato duro (2)	Carcinoma de células escamosas de pulmão (3) Carcinoma de células claras de rins (5) Carcinoma de células grandes de pulmão (1) Carcinoma hepatocelular (2) Carcinoma papilar de tireoide (2) Carcinoma indiferenciado (1) Adenocarcinoma de: Pulmão (4) Mama (8) Próstata (3)	Os tumores primários de mama, pulmão e próstata foram os sítios mais frequentes associados com metástase em mandíbula. E tumores primários em rins apresentaram associados metástase mais comumente localizada em maxila
--	----	-----------	-----------------	--	--	---	--

				Colo (1) Esôfago (1) Meduloblastoma (1)			
Servato et al., 2013, Brasil	24	14:1 0	5 a 78 anos	Esôfago (1) Fígado (2) Glândula adrenal (1) Intestino (1) Mama (3) Mediastino (1) Osso (1) Ovário (1) Pâncreas (2) Pele (1) Próstata (2) Pulmão (6) Seios maxilares (1) Uretra (1)	Mandíbula (2) Seios maxilares (1) Linfonodos cervicais (17) Tireoide (1) Tecido mole de cavidade oral (2) Glândula Parótida (1)	Carcinoma ductal invasivo de mama(3) Carcinoma hepatocellular de fígado (2) Carcinoma de células escamosas de pulmão (1) Carcinoma de células grandes de pulmão (2) Carcinoma de células escamosas de ovário (1) Carcinoma uretral (1) Adenocarcinoma de:	Pulmão e mama foram os sítios com tumores primários mais frequentemente associado à metástase de mandíbula.

Esôfago (1)
Ductal de
pâncreas (2)
Adenocarcinoma
polimorfo de
baixo grau (1)
Adenocarcinoma
de células
actínicas de
prostata (2)
Adenocarcinoma
mucoso de
intestine (1)
Adenocarcinoma
não específico de
pulmão (3)
Sarcoma ewing
(1)
Melanoma de
pele (1)
Neuroblastoma
(1)
Feocromocitoma
(1)

Shen et al., 2009, China	19	8:11	9 a 75 anos	Cólon (1) Esôfago (1) Fígado (5) Glândula adrenal (1) Próstata (2) Pulmão (5) Tireoide (1) Útero (2)	Mandíbula (8) Maxila (2) Mandíbula e maxila (1) Tecido mole de cavidade oral (5) Região submandibu lar (1) Osso frontal (1) Fossa infra temporal (1)	Catcinoma de células escamosas de Pulmão (4) Esôfago (1) Carcinoma hepatocelular (4) Carcinoma papilar (1) Carcinoma pouco diferenciado de útero (1) Adenocarcinoma Colo (1) Próstata (2) Pulmão (1) Neuroblastoma de: adrenal (1) oculto (1) Coriocarcinoma (1)	Os tumores primários de pulmão e fígado foram os sítios mais frequentes associados com metástase em mandíbula.
Shin et al., 2012,	29	5:24	40 a 85 anos	Cólon (2) Estômago (3)	Mandíbula (4)	Carcinoma hepatocelular (8)	Os tumores primários de

Coreia do Sul

Fígado (10)	Mucosa oral (17)	Carcinoma de células escamosas (1)	pulmão e fígado foram os sítios mais frequentes associados com metástase na região de cabeça e pescoço.?
Mama (2)	Tonsilas (6)	Carcinoma sarcomatóide de pulmão (2)	
Próstata (1)	Palato duro (2)	Carcinoma de células pequenas de pulmão (2)	
Pulmão (10)		Carcinoma neuroendócrino de pulmão (1)	
Rins (1)		Carcinoma ductal invasivo de mama (2)	
		Carcinoma de células renais claras (1)	
		Adenocarcinoma Estômago (3)	
		Colo (2)	
		Próstata (1)	
		Pulmão (4)	
		Colangiocarcinoma de fígado (2)	

Stypulkowska <i>et al.</i>, 1979, Polônia	13	7:6	16 a 76 anos	Fêmur (1) Mama (2) Pulmão (3) Rins (2) Testículos (1) Tireoide (2)	Mandíbula (8) Maxila (2) Espaço submandibular (2) Palato duro (1)	Carcinoma de brônquios (3) Mama (2) Rins (2) Glândula tireoide Desconhecido (1) Sarcoma de: Fêmur (1) Anaplasia maligna de testículo (1)	Os tumores primários de pulmão foram os sítios mais frequentes associados com metástase na região de cabeça e pescoço.
Van Der Waal <i>et al.</i>, 2003, Holanda	24	12:1 2	8 a 90 anos	Cerebelo (1) Cólon (1) Esôfago (1) Mama (6) Próstata (3) Pulmão (5) Rins (4)	Mandíbula (14) Maxila (1) Mandíbula e maxila (1) Palato duro (2) Tecido mole da cavidade oral (6)	Carcinoma de células escamosas de pulmão (3) Carcinoma de células claras de rins (4) Carcinoma indiferenciado (1) Adenocarcinoma de:	Os tumores primários de mama, pulmão e rins foram os sítios mais frequentes associados com metástase na região de cabeça e pescoço.

Mama (6)
Pulmão (2)
Próstata (3)
Colo (1)
Esôfago (1)
Meduloblastoma
(1)

4.3 RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS

Nenhum dos estudos atendeu a todos os critérios metodológicos propostos pelo MASTARI. Dezesete estudos foram classificados como de risco de viés moderado e três como de baixo risco de viés.

As perguntas “Se uma comparação foi realizada, os grupos foram suficientemente descritos?”; “Ocorreu acompanhamento (*follow-up*) da amostra por tempo suficiente?”; “Os resultados de participantes que foram excluídos ou que saíram da pesquisa descritos e incluídos na análise?” Foram consideradas não aplicáveis (NA), respectivamente porque os pacientes não foram separados em grupos para análise, os estudos eram descritivos sem o acompanhamento da amostra e com isso também não havia a possibilidade de pacientes desistentes ou que foram excluídos da amostra pela falta de acompanhamento.

Os resultados da avaliação do risco de viés estão apresentados a seguir, na Tabela 3.

participantes que foram excluídos ou que saíram da pesquisa foram descritos e incluídos na análise?																				
8. Os resultados foram medidos de forma confiável?	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
9. No estudo foi utilizada uma análise estatística apropriada?	N	N	N	N	N	N	Y	N	N	N	N	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	N
% YES/Risco de viés	3/6 50 %	3/6 50 %	3/6 50 %	3/6 50 %	3/6 50 %	4/6 66,7 %	5/6 83,3 %	3/6 50 %	3/6 50 %	3/6 50 %	4/6 66,7 %	4/6 66,7 %	4/6 66,7 %	3/6 50 %	4/6 66,7 %	5/6 83,3 %	4/6 66,7 %	5/6 83,3 %	3/6 50% 	3/6 50%

Legenda - Y=Sim, N=Não, U=Não está claro, NA=Não se aplica.

4.4 RESULTADOS DE ESTUDOS INDIVIDUAIS

Antunes e Antunes, 2008, relataram uma série de dez casos a partir de uma análise retrospectiva entre 1980 e 2000. Os autores encontraram que a próstata e a glândula tireoide foram os sítios com tumores primários mais frequentemente associados à metástase na mandíbula e maxila. Informaram ainda que os tumores metastáticos da região maxilomandibular podem afetar qualquer faixa etária e ambos os sexos, sendo que o adenocarcinoma foi o tipo histológico mais comum nas metástases.

Bertelli *et al.*, 1970 apresentaram uma série de 14 casos de tumores metastáticos na mandíbula. O lábio inferior, a próstata e a mama foram os sítios com tumores primários mais frequentemente associados à metástase na mandíbula. Os pesquisadores salientaram que uma boa anamnese e exame oral são essenciais, pois há a possibilidade de lesões metastáticas aparentarem lesões benignas. As metástases podem produzir sinais e sintomas como inchaço, dor, frouxidão dos dentes e parestesia. Em muitos casos, segundo os autores, apenas inchaço é um sintoma notável.

Cai *et al.*, 2016, reportaram uma série de seis casos, nos quais o pulmão e a próstata foram os sítios com tumores primários mais frequentemente associados à metástase na mandíbula. Os autores referem que o diagnóstico de carcinoma mandibular metastático é difícil, principalmente para os pacientes que desenvolvem sintomas orais antes do diagnóstico do local primário e em quem não há história de malignidade.

Na série de 13 casos reportados por Calonius *et al.*, 1975, o pulmão e a mama foram os sítios com tumores primários mais comumente associados à metástase na mandíbula. Dez destes tumores encontrados eram carcinomas ou adenocarcinomas e três eram sarcomas. O sítio mais acometido pela metástase nesta série de casos foi a maxila.

Em 1961, Cash *et al.*, estudaram 20 casos de tumores metastáticos na mandíbula e maxila originados por tumores primários. Os tumores primários de rins, lábio, porção sigmoide do intestino, cólon, pele e mama foram os sítios mais frequentemente associados à metástase na mandíbula. Os pesquisadores relataram uma predileção das lesões metastáticas pela mandíbula e que os sintomas e sinais mais frequentes foram inchaço e dor. A relação homem e mulher foi respectivamente 11:9 e a idade variou de 29 a 72 anos.

Daley e Darling, 2011, analisaram 38 casos, nos quais a próstata, pulmão, mama, cólon e fígado foram os sítios mais frequentemente associados à metástase de mandíbula. Os autores demonstraram que a incidência relativa de metástase para a boca e mandíbula reflete a tendências e variações geográficas na incidência de câncer em uma determinada população.

D'Silva *et al.*, 2006, relataram uma série de casos com 114 ocorrências de metástase na mandíbula e maxila. Em cerca de dois terços dos indivíduos com metástase na região maxilomandibular, a ocorrência de tumores primários era desconhecida. Dos tumores com sítio primário identificado, a mama, o pulmão, e o sistema reprodutivo masculino foram os sítios mais frequentemente associados à metástase nestas regiões.

Jham *et al.*, 2011, analisaram uma série de 18 casos, nos quais os tumores primários de pulmão, mama, próstata e perna foram os sítios mais frequentemente apresentando metástase para a região oral, sendo a mandíbula e os tecidos moles da cavidade oral as partes mais comuns. Os autores relataram que as metástases ósseas apresentaram predileção pela mandíbula, enquanto as metástases na gengiva apresentaram preferência pela maxila. A maioria dos pacientes apresentam inchaço e dor na área referida e o tipo histológico mais frequente nesta série foi o adenocarcinoma.

McDaniel *et al.*, 1971, reportaram uma série de casos com 32 ocorrências de metástase na mandíbula. Em nove dos trinta e dois casos, a metástase na mandíbula foi a manifestação inicial. O pulmão e a tireoide foram os sítios com tumores primários que mais frequentemente estiveram associados à metástase na mandíbula, sendo a metástase o sinal inicial.

Murillo *et al.*, 2013, descreveram 16 casos, nos quais dentre os sítios primários identificados, o pulmão, a próstata e a região gastrointestinal foram os sítios mais frequentes associados à metástase. Os locais intrabuciais mais acometidos foram a gengiva, a mandíbula e o assoalho bucal.

Muttagi *et al.*, 2011, apresentaram 19 casos registrados entre os anos 2000 e 2005. A mama, a tireoide, ossos e a região de glândula adrenal foram os sítios com tumor primários que mais sofreram metástase para mandíbula e na maxila. Todos os casos de câncer de mama apresentaram metástases na mandíbula.

Nawale *et al.*, 2016, descreveram as características clínico patológicas de 12 casos, nos quais a região da tireoide apresentou sítios com tumores primários mais frequentemente associados à metástase na

mandíbula. Os pesquisadores analisaram que para tumores primários envolvendo osso apresentando anatomia incomum, a probabilidade de metástase pode aumentar.

Owosho *et al.*, 2016 descreveram 44 casos, apontando que os tumores primários de pulmão, rins, mama e glândula adrenal foram os sítios mais frequentemente associados à metástase na cavidade bucal, sendo respectivamente a mandíbula e a gengiva os locais mais acometidos.

Sadri *et al.*, 2015 descreveram 17 casos, nos quais os tumores primários de mama, pulmão e pele foram os sítios mais frequentes associados com metástase na região de cabeça e pescoço. Os carcinomas mais comuns foram carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma com o sinal mais frequente de dor e inchaço do pescoço.

Seoane *et al.*, 2009 relataram 39 pacientes, nos quais a maioria das ocorrências apresentaram a mama, o pulmão e a próstata como os sítios mais frequentes associados a tumores primários. Os locais bucais que mais foram acometidos por metástase foram a mandíbula, a gengiva e a maxila. Os tumores primários nos rins apresentaram frequente associação com metástase na maxila.

Servato *et al.*, 2013 pesquisaram 24 pacientes onde os tumores primários de mediastino e seios maxilares foram os sítios mais associados com metástase de mandíbula.

Shen *et al.*, 2009 descreveram os achados clínicos de 19 pacientes, nos quais o pulmão e o fígado foram os sítios com tumores metastáticos mais frequentemente associados à metástase. Na boca, a mandíbula e a gengiva foram os sítios mais acometidos.

Shin *et al.*, 2012 abordaram os dados patológicos de 29 pacientes. O pulmão e o fígado foram os sítios mais frequentemente associados à metástase na região de cabeça e pescoço.

Stypulkowska *et al.*, 1979 compilaram uma série de casos de metástase para a cavidade oral e região maxilomandibular. Treze casos foram registrados, e destes 7 casos acometeram mulheres e 6 acometeram homens. O pulmão foi o sítio com tumor primário que mais frequentemente esteve associado à metástase na cavidade oral. A mandíbula foi o local mais acometido pelas metástases.

Van Der Waal *et al.*, 2003 analisaram 24 casos de metástase oral. A mama, o pulmão e os rins foram os sítios primários que mais comumente foram acometidos por tumores que fizeram metástase na cavidade bucal. A mandíbula foi o local mais acometido, seguida dos tecidos moles bucais. Os autores concluíram que um terço de todas as

metástases bucais estudadas apareceram como a primeira indicação de um tumor oculto em outro sítio do corpo.

4.5 SÍNTESE DOS RESULTADOS

Uma meta-análise foi realizada entre os 20 estudos incluídos. Para facilitar a interpretação dos resultados, os estudos foram agrupados de acordo com as áreas anatômicas acometidas pelos tumores metastáticos: 1) mandíbula; 2) maxila e 3) tecidos moles da cavidade oral. Informações adicionais podem ser encontradas no Apêndice 1. Os principais resultados foram:

1. Incidência de tumores metastáticos que acometeram mandíbula (Figura 2): 54,92% (95% IC, 41,39 a 68,08; N=509). Foi utilizado o efeito randômico em função da alta heterogeneidade (I² = 89,38%).
2. Incidência de tumores metastáticos que acometeram a maxila (Figura 3): 11,69% (95% CI, 7,62 a 16,84; N=377). Foi utilizado o efeito fixo com base no I² = 43,35%.
3. Incidência de tumores metastáticos que acometeram tecidos moles da cavidade oral (Figura 4): 40,16% (95% CI 28,55 to 52,36; N=309). Foi utilizado o efeito randômico em função da alta heterogeneidade (I² = 79,44%).

Sobre a origem do tumor primário com maior incidência de metástase, o pulmão foi descrito como o principal órgão em 10 estudos (CAI *et al.*, 2016; CALONIUS *et al.*, 1975; JHAM *et al.*, 2011; MCDANIEL *et al.*, 1971; MURILLO *et al.*, 2013; SERVATO *et al.*, 2013; SHEN *et al.*, 2009; SHIN *et al.*, 2012; STYPULKOWSKA *et al.*, 1979; SEOANE *et al.*, 2009), seguidos da próstata reportada por quatro estudos (ANTUNES & ANTUNES, 2008; BERTELLI *et al.*, 1970; CAI *et al.*, 2016; DALEY & DARLING, 2011), mama em dois estudos (SEOANE *et al.*, 2009; VAN DER WAAL *et al.*, 2003), e fígado (SHEN *et al.*, 2009; SHIN *et al.*, 2012) e rins com igual incidência (SEOANE *et al.*, 2009; CASH *et al.*, 1961). E ainda, dois estudos relataram como desconhecido a origem do tumor primário (D'SILVA *et al.*, 2006; SADRI *et al.*, 2015) (Figura 5).

Como resultado dos 20 estudos, observou-se que a incidência do tipo histológico mais comum acometido por metástase foi predominantemente o carcinoma com 53%, adenocarcinomas com 38%, neuroblastoma com 3% e os sarcomas com 2% (Figura.6).

Figura 2 - Forest Plot dos estudos em que o tumor metastático acometeu a mandíbula.

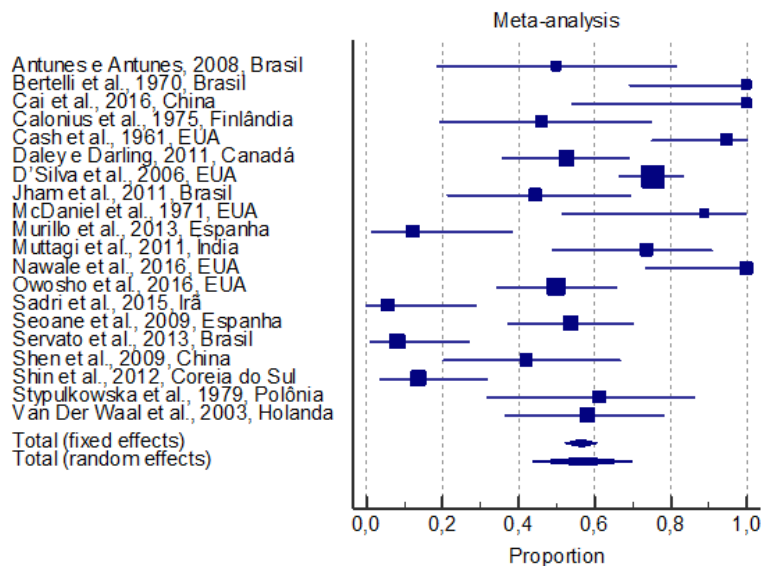


Figura 3 - Forest Plot dos estudos em que o tumor metastático acometeu a maxila.

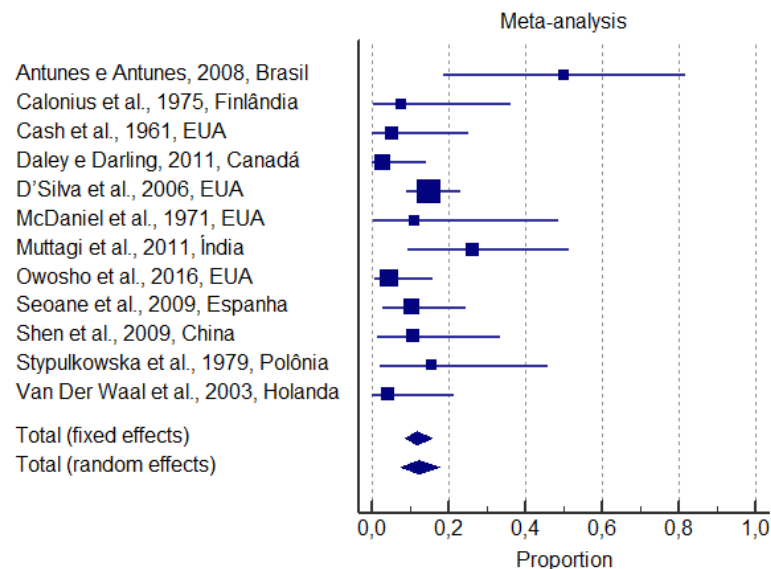


Figura 4 - Forest Plot dos estudos em que o tumor metastático acometeu tecidos moles da cavidade oral.

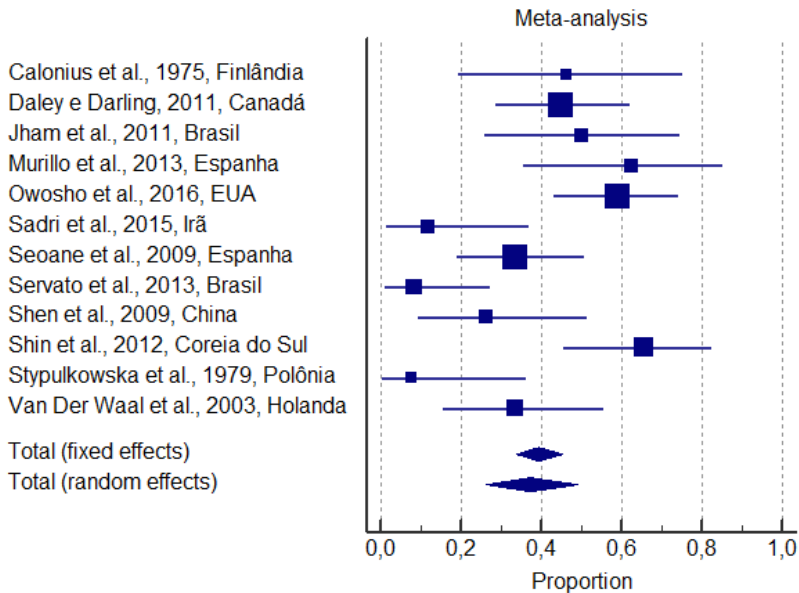


Figura 5 - Distribuição dos sítios de tumores primários que mais acometem a região buco-maxilo-facial relacionados aos estudos.

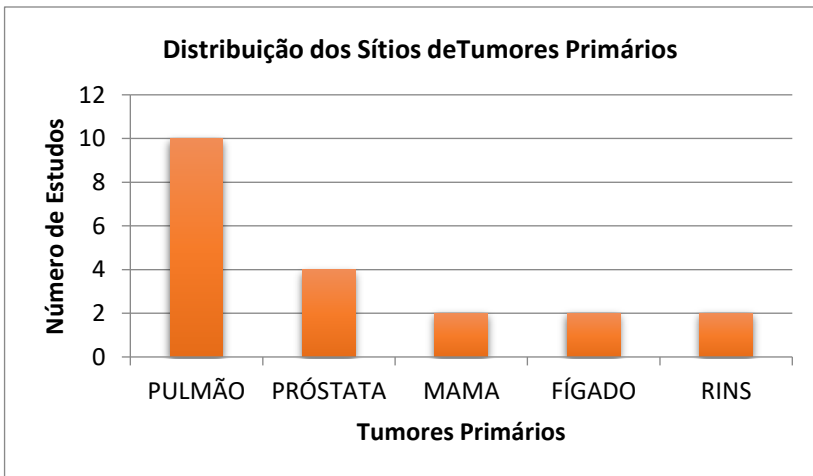
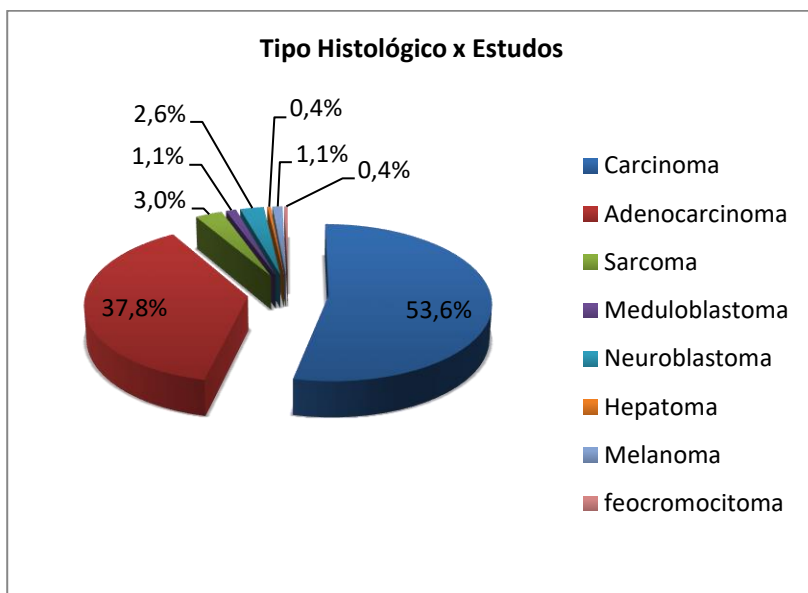


Figura 6 - Distribuição dos tipos histológicos mais acometidos relacionados aos estudos.



5 DISCUSSÃO

Devido à falta de consenso e dados precisos na literatura sobre a metástase na região buco-maxilo-facial, esta RS propôs-se a investigar, a partir da literatura científica a incidência de metástase nessa localização

A disseminação da metástase para região buco-maxilo-facial é uma condição incomum e rara, acometendo 1% das malignidades orais (MEYER & SHKLAR 1965). Às vezes, a metástase da cavidade oral pode ser o primeiro sinal de uma malignidade (OWOSHO *et al.*, 2016), sendo a sua rápida detecção fundamental no rastreamento do tumor primário.

Historicamente, vários estudos sobre metástases para região buco-maxilo-facial têm mostrado uma predileção pelo sexo masculino (MURILLO *et al.*, 2013; SHIN *et al.*, 2012). Essa transição epidemiológica avança, já que nosso estudo mostra uma similaridade entre os sexos, sendo de 1,04:1 a relação homem:mulher. Os dados mostram que a frequência em mulheres vem aumentando em função da exposição destas ao tabaco no decorrer dos anos, tornando-se um fator de risco importante para câncer de pulmão (UEHARA; JAMNIK; SANTORO; 1998). O tabaco é sabidamente o fator de risco que contribui não somente para o aumento da carga de câncer de pulmão, mas também para o aumento da incidência de outros tipos de câncer, tais como de laringe, esôfago, boca e faringe, tendo os dois últimos principalmente associação com o consumo de álcool e precárias condições de nutrição (WUNSCH-FILHO V.; 2002).

No presente estudo, a faixa de idade dos pacientes variou entre 4 meses e 100 anos. Sabe-se que a idade aumenta gradativamente o risco de um indivíduo ter câncer, devido a interferências em padrões genéticos e epigenéticos promovidos por fatores ambientais, tais como alimentação, uso de drogas, estresse etc. (RODRÍGUEZ-PAREDES; ESTELLER, 2011). No entanto, os relatos de crianças em casos dispersos nos estudos envolvidos (BERTELLI *et al.*, 1970; OWOSHO *et al.*, 2016; MUTTAGI *et al.*, 2011; SHEN *et al.*, 2009; STYPULKOWSKA *et al.*, 1979; VAN DER WAAL *et al.*, 2003; DALEY & DARLING, 2011; NAWALE *et al.*, 2016; ANTUNES & ANTUNES, 2008; SERVATO *et al.*, 2013), mostra que nas primeiras décadas de vida o local metastático mais acometido é a maxila e com frequência pelo tumor primário de adrenal. (SHEN *et al.*, 2009; OWOSHO *et al.*, 2016; MUTTAGI *et al.*, 2011).

A mandíbula foi a região mais acometida por metástase com incidência de 54,92% (BERTELLI *et al.*, 1970; CAI *et al.*., 2016; CASH *et al.*, 1961; DALEY & DARLING, 2011; D'SILVA *et al.*, 2006; NAWALE *et al.*, 2016; OWOSHO *et al.*, 2016; MCDANIEL *et al.*, 1971; MUTTAGI *et al.*, 2011; SEOANE *et al.*, 2009; SHEN *et al.*, 2009; STYPULKOWSKA *et al.*, 1979; VAN DER WAAL *et al.*, 2003), porém oriundo de sítios primários distintos. BERTELLI *et al.*, 1970; CAI *et al.*., 2016; DALEY & DARLING, 2011 relatam o tumor primário que mais acomete a mandíbula sendo o câncer de próstata. CAI *et al.*., 2016 também junto a SHEN *et al.*, 2009; MCDANIEL *et al.*, 1971; STYPULKOWSKA *et al.*, 1979 descrevem a predileção do tumor primário de pulmão para a mandíbula.

Considerando a metástase para os tecidos moles da cavidade oral, a incidência foi de 40,16%. SHIN *et al.*, 2012 reportam que pulmão e fígado representam os sítios primários que mais acometem com metástase a cavidade oral. Entretanto, CALONIUS *et al.*, 1975; MURILLO *et al.*, 2013 reportaram igual prevalência entre mandíbula e tecido mole da cavidade oral oriundos de tumor primário de pulmão.

A maxila apresentou-se como sítio de metástase com uma incidência de apenas 11,69% (ANTUNES & ANTUNES, 2008). Porém, ANTUNES & ANTUNES, 2008 relatam igual acometimento de tumor metastático para maxila e mandíbula, porém não explica a razão desta alta taxa em maxila. Com isso, mostra que dos 5 casos 2 pacientes têm metástases provenientes do câncer de próstata.

Em nosso estudo os resultados apontam que o tumor primário mais frequente foi o de pulmão com 10 dos 20 estudos incluídos (CAI *et al.*, 2016; CALONIUS *et al.*, 1975; SERVATO *et al.*, 2013; STYPULKOWSKA *et al.*, 1979; JHAM *et al.*, 2011; MCDANIEL *et al.*, 1971; MURILLO *et al.*, 2013; SEOANE *et al.*, 2009; SHEN *et al.*, 2009; SHIN *et al.*, 2012). Por outro lado, DALEY & DARLING, 2011 descrevem que o câncer de pulmão é o mais comum, porém não é o que mais gera metástase para cavidade oral, maxila e mandíbula. Para o câncer avançar para uma metástase nestas regiões o paciente deve estar com a doença avançada, com isso o tumor primário de pulmão causa uma morte rápida e no geral não progride clinicamente para metástases orais (DALEY; DARLING, 2011).

A variação do sítio primário da metástase para mandíbula depende da idade, sexo e distribuição geográfica (MUTTAGI *et al.*, 2011). Quatro dos nosso estudos incluídos são tumores primários de próstata (ANTUNES & ANTUNES, 2008; BERTELLI *et al.*, 1970; CAI *et al.*, 2016; DALEY & DARLING, 2011), posteriormente seguidos da

mesma incidência com 2 estudos cada pelos cânceres de mama (SEOANE *et al.*, 2009; VAN DER WAAL *et al.*, 2003), fígado (SHEN *et al.*, 2009; SHIN *et al.*, 2012), rins (SEOANE *et al.*, 2009; CASH *et al.*, 1961) e tumores primários desconhecidos (D'SILVA *et al.*, 2006; SADRI *et al.*, 2015).

Quando analisado por sexo, o feminino tem como maior incidência metastática o tumor primário de mama (D'SILVA *et al.*, 2006; SEOANE *et al.*, 2009; VAN DER WAAL *et al.*, 2003). Já no sexo masculino ocorreu uma maior predileção pelo tumor primário de pulmão (JHAM *et al.*, 2011; MCDANIEL *et al.*, 1971; MURILLO *et al.*, 2013; SEOANE *et al.*, 2009; SHEN *et al.*, 2009; SHIN *et al.*, 2012; VAN DER WAAL *et al.*, 2003), seguido pelos tumores primários de próstata (VAN DER WAAL *et al.*, 2003; ANTUNES & ANTUNES, 2008; CAI *et al.*, 2016; DALEY & DARLING, 2011), rins (CASH *et al.*, 1961; SEOANE *et al.*, 2009) e fígado (SHEN *et al.*, 2009; SHIN *et al.*, 2012). D'SILVA *et al.*, 2006 relatam que as mulheres são acometidas por metástase para mandíbula o dobro de vezes que os homens.

Alguns artigos têm evidenciado de origem desconhecida os tumores primários com metastases orais (SADRI *et al.*, 2015 e D'SILVA *et al.*, 2006). Em geral o tumor primário oculto pode estar associado a uma demora no processo de diagnóstico, rápido avanço da doença ou dificuldades de acesso pelo paciente ao sistema de saúde (SADRI *et al.*, 2015).

O tipo histológico mais comum na primeira década de vida até segunda década é o neuroblastoma (MUTTAGI *et al.*, 2011; SHEN *et al.*, 2009; SERVATO *et al.*, 2013). No presente estudo foi observado que o tipo neuroblastoma foi a variante histológica mais comum encontrada nos pacientes da primeira década de vida indo de acordo com estudos prévios. Já em idades mais avançadas, as variantes histológicas carcinoma e adenocarcinoma prevaleceram assim como mostrados nos estudos de VAN DER WAAL *et al.*, 2003; NAWALE *et al.*, 2016; SEOANE *et al.*, 2009; SERVATO *et al.*, 2013).

Essa revisão sistemática também ressalta a importância da biópsia em pacientes com histórico de malignidade que apresentam lesões clinicamente incomuns no complexo buco-maxilo-facial. Algumas limitações estão presentes quanto aos resultados encontrados, por serem todos observacionais descritivos, os quais geram baixo nível de evidência. Além disso, outras limitações inerentes a esta revisão sistemática estão relacionadas à especificidade da região anatômica e à indeterminação do tumor primário por alguns estudos, os quais classificaram o tumor primário como desconhecido.

6 CONCLUSÃO

Com base nas evidências disponíveis, o tumor primário com maior ocorrência de metástase no complexo buco-maxilo-facial foi oriundo do pulmão, seguindo por próstata, mama, fígado e tumor primário desconhecido.

O sítio mais acometido por metástases foi a mandíbula, seguida pelos tecidos moles da cavidade oral e por fim a maxila.

Microscopicamente as variantes histológicas metastáticas mais comuns para o complexo buco-maxilo-facial foram o carcinoma, sucessivamente o adenocarcinomas.

REFERÊNCIAS

ANTUNES, A. A. and A. P. Antunes. "Metástases dos ossos gnáticos: estudo retrospectivo de 10 casos." *Rev Bras Otorrinolaringol*, v. 74, n. 4, p. 561-565, 2008.

BERTELLI, A. D., et al. Metastatic Tumors of Mandible. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*, v. 30, n. 1, p. 21, 1970.

BEYER et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *The Journal of Nuclear Medicine*, v. 41, n. 8 , p 1369-79, 2000.

CAI, Z., et al. "A retrospective study of six patients with mandibular metastatic carcinoma." *Oncol Lett*. v. 11, n. 6, p. 3650 - 3654, 2016.

CALONIUS P. E., et al. "Metastatic tumours to the oral region. II. Report on 13 cases." *Proc Finn Dent Soc*, v. 71, n. 2, p. 66-71, 1975.

CASH, C. D., et al. "Metastatic tumors of the jaws." *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, v. 14, p. 897-905, 1961.

CLAUSEN F, POULSEN.H. Metastatic carcinoma of the jaws. *Acta Pathol Microbiol Scand*, v. 57, P.361-74, 1963.

D'SILVA N. J., et al. Metastatic tumors in the jaws: a retrospective study of 114 cases. *J Am Dent Assoc*, v. 137, n. 12, p. 1667-1672, 2006.

DALEY, T. and M. R.DARLING. Metastases to the Mouth and Jaws: A Contemporary Canadian Experience. *Journal of the Canadian Dental Association*, v. 77, 2011.

FOLKMAN. J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol*, v.29, n (6 Suppl 16), p.15-8, 2002.

HAHAHAN, D.;WEINBERG, R. A. Hallmarks of câncer: the next generation. *Cell*, v.144, n.5,p. 646-74, 4 mar.2011.

HAHAHAN, D.;WEINBERG, R. A. Hallmarks of câncer: *Cell*,V.100, n. 1, p. 57-70, 2000.

HIRSHBERG A et al. Metastatic tumors to the jaws: analysis of 390 cases. *J Oral Pathol Med*, V.23, n.8, p.337-41, 1994.

HIRSHBERG, A. et al. Metastatic tumours to the oral cavity—pathogenesis and analysis of 673 cases. *Oral Oncol*, v. 44, n. 8, p 743-752, 2008.

HIRSHBERG, A. et al. Metastatic tumors to the jaws and mouth. *Head neck Pathol*, v. 8, n. 4, p. 463-474, 2014.

INCA, MS. Registro de Câncer de Base Populacional. Rio de Janeiro: INCA, 2017. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/oquee>

JHAM, B. C., et al. Metastatic tumors to the oral cavity: a clinical study of 18 cases. *Head Neck Pathol*, v. 5, n. 4, p. 355-358, 2011.

LAMOUILLE. S, et al. R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol*, v.15, n.3, p. 178-96, 2014.

LIM. J, THIERY JP, Epithelial-mesenchymal transitions: insights from development, *PRIMER SERIES*, v. 139, n.19, p. 3471-86, 2012.

MEYER.I, SHKLAR G:Malignant tumorsmetastatic tomouth and jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, v.20, p. 350-362, 1965.

MCDANIEL, R. K., et al. Metastatic tumors in the jaws. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, v. 31, n. 3, p 380-386, 1971.

MORGAN J. W; ADCOCK K. A; DONHOUSE R. E. Distribution of skeletal metastasis in prostatic and lung cancer: Mechanism of skeletal metastsasis. *Urology* 1990;36:31-4.

MURILLO, J., et al. Tumors Metastasizing to the Oral Cavity: A Study of 16 Cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 71, n. 9, p 1545-1551, 2013.

MUTTAGI, S. S., et al. "Metastatic tumors to the jaw bones. Retrospective analysis from an Indian tertiary referral center." *Indian Journal of Cancer*, v. 48, n 2, p 234- 239, 2011.

NATIONAL CANCER CONTROL PROGRAMMES POLICIES AND MANAGERIAL GUIDELINES– 2nd ed. WHO 2017

NAWALE, K. K., et al. Metastatic tumors in the jaw bones: A retrospective clinicopathological study of 12 cases at Tertiary Cancer Center. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, V. 20,n. 2, p. 252-255, 2016.

NISHIMURA et al. Metastatic tumours of the mouth and jaws. *J Max-Fac. Surg.*, v. 10, p. 253-258, 1982.

PATTON, L. L., et al. (1994). "Metastatic Malignant-Melanoma of the Oral Cavity - a Retrospective Study." *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics*, v. 78, n. 1, p. 51-56, 1994.

REYMOND. N, et al 2013. Crossing the endothelial barrier during metastasis. *Nat Rev Cancer*, v.13, n.12, p.858–870, 2013.

RODRÍGUEZ-PAREDES, M; ESTELLER, M. Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nature Medicine*, New York, v. 3, n. 17, p.330-339, nov. 2011.

SADRI, D., et al. (2015). "Head and neck metastatic tumors: a retrospective survey of Iranian patients." *J Dent (Shiraz)*, v. 16, n. 1, p. 17-21. 2015.

SEOANE. J, et al. Metastatic tumours to the oral cavity: a survival study with a special focus on gingival metastases. *J Clin Periodontol*, v. 36, n.6, p .488-92, 2009.

SERVATO, J. P., et al. Metastatic tumours to the head and neck: retrospective analysis from a Brazilian tertiary referral centre. *Int J Oral Maxillofac Surg*, v. 42, n. 11, p. 1391-1396. 2013.

SHEN, M.-L., et al. Metastatic tumors to the oral and maxillofacial region: a retrospective study of 19 cases in West China

and review of the Chinese and English literature. *J Oral Maxillofac Surg*, v. 67, n. 4, p. 718-737, 2009.

SHIN, S.-J., et al. Metastatic carcinomas to the oral cavity and oropharynx. *Korean J Pathol*, 46, n. 3, P 266-271, 2012.

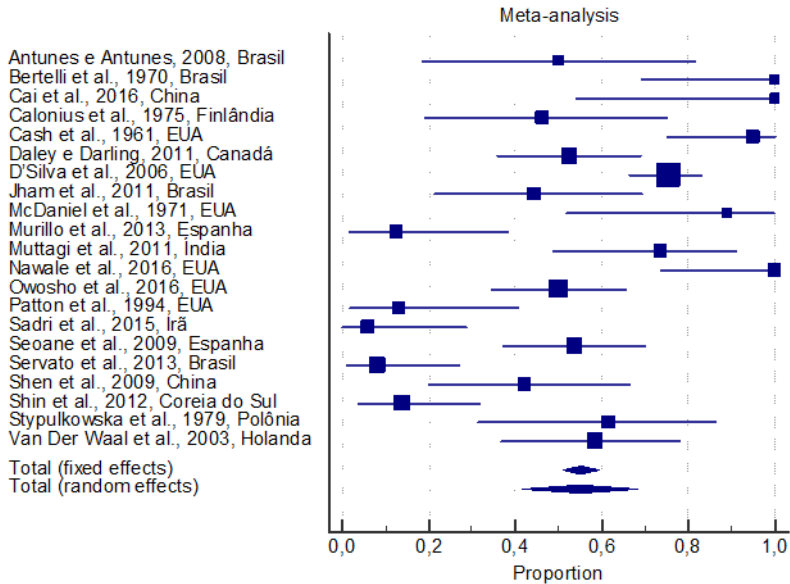
STYPULKOWSKA, J., et al. Metastatic tumors to the jaws and oral cavity. *J Oral Surg*, v. 37, n.11, p. 805-808, 1979.

VAN DER WAAL, R. I., et al. "Oral metastases: report of 24 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg*, v. 41, n. 1, p 3-6, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Cancer. Fact sheet n° 297. Feb. 2017. Geneva. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>>. Acesso em: 08 mar. 2017.

APÊNDICE A – Resultado da meta-análise

A.1. MANDÍBULA



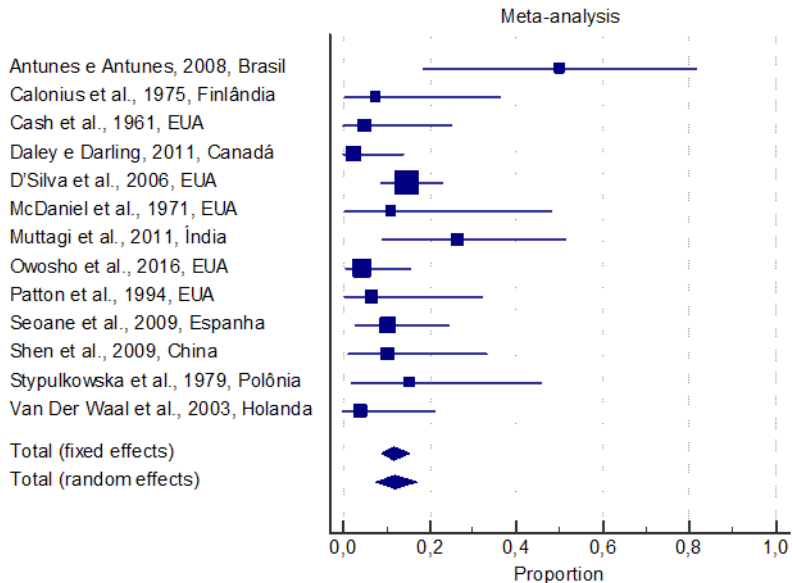
Variable for studies	Autor, Ano, País
Variable for total number of cases	Número de Casos
Variable for number of positive cases	Mandíbula

Study	Sample size	Proportion (%)	95% CI
Antunes e Antunes, 2008, Brasil	10	50,000	18,709 to 81,291
Bertelli et al., 1970, Brasil	10	100,000	69,150 to 100,000
Cai et al., 2016, China	6	100,000	54,074 to 100,000
Calonius et al., 1975, Finlândia	13	46,154	19,223 to 74,865
Cash et al., 1961, EUA	20	95,000	75,127 to 99,873
Daley e Darling, 2011, Canadá	38	52,632	35,818 to 69,019
D'Silva et al., 2006, EUA	114	75,439	66,494 to 83,017
Jham et al., 2011, Brasil	18	44,444	21,530 to 69,243
McDaniel et al., 1971, EUA	9	88,889	51,750 to 99,719
Murillo et al., 2013, Espanha	16	12,500	1,551 to 38,348
Muttagi et al., 2011, Índia	19	73,684	48,797 to 90,853
Nawale et al., 2016, EUA	12	100,000	73,535 to 100,000
Owosho et al., 2016, EUA	44	50,000	34,561 to 65,439
Patton et al., 1994, EUA	15	13,333	1,658 to 40,460
Sadri et al., 2015, Irã	17	5,882	0,149 to 28,689
Seoane et al., 2009, Espanha	39	53,846	37,181 to 69,905
Servato et al., 2013, Brasil	24	8,333	1,026 to 26,997
Shen et al., 2009, China	19	42,105	20,252 to 66,500
Shin et al., 2012, Coreia do Sul	29	13,793	3,889 to 31,664
Stypulkowska et al., 1979, Polónia	13	61,538	31,578 to 86,142
Van Der Waal et al., 2003, Holanda	24	58,333	36,643 to 77,890
Total (fixed effects)	509	55,159	50,811 to 59,448
Total (random effects)	509	54,922	41,399 to 68,084

Test for heterogeneity

Q	188,2762
DF	20
Significance level	P < 0,0001
I ² (inconsistency)	89,38 %
95% CI for I ²	85,17 to 92,39

A.2. MAXILA



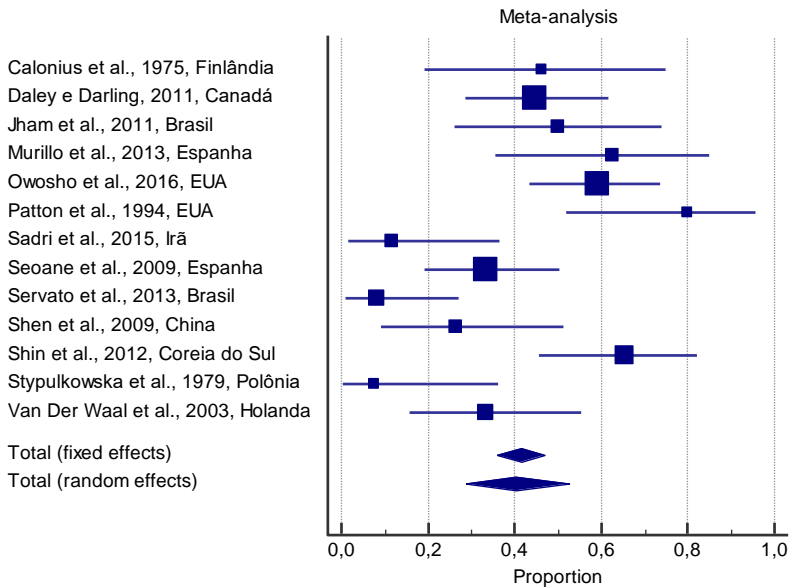
Variable for studies	Autor, Ano, País
Variable for total number of cases	Número de Casos
Variable for number of positive cases	Maxila

Study	Sample size	Proportion (%)	
Antunes e Antunes, 2008, Brasil	10	50,000	18,709 to
Calonius et al., 1975, Finlândia	13	7,692	0,195 to
Cash et al., 1961, EUA	20	5,000	0,127 to
Daley e Darling, 2011, Canadá	38	2,632	0,0666 to
D'Silva et al., 2006, EUA	114	14,912	8,934 to
McDaniel et al., 1971, EUA	9	11,111	0,281 to
Muttagi et al., 2011, Índia	19	26,316	9,147 to
Owosho et al., 2016, EUA	44	4,545	0,555 to
Patton et al., 1994, EUA	15	6,667	0,169 to
Seoane et al., 2009, Espanha	39	10,256	2,866 to
Shen et al., 2009, China	19	10,526	1,301 to
Stypulkowska et al., 1979, Polônia	13	15,385	1,921 to
Van Der Waal et al., 2003, Holanda	24	4,167	0,105 to
Total (fixed effects)	377	11,690	8,674 to
Total (random effects)	377	11,848	7,629 to

Test for heterogeneity

Q	21,1838
DF	12
Significance level	P = 0,0478
I ² (inconsistency)	43,35 %
95% CI for I ²	0,00 to 70,43

A.3. TECIDOS MOLES DA CAVIDADE ORAL



Variable for studies	Autor, Ano, País
Variable for total number of cases	Número de Casos
Variable for number of positive cases	Tecidos Moles

Study	Sample size	Proportion (%)	95%
Calonius et al., 1975, Finlândia	13	46,154	19,223 to 74,
Daley e Darling, 2011, Canadá	38	44,737	28,624 to 61,
Jham et al., 2011, Brasil	18	50,000	26,019 to 73,
Murillo et al., 2013, Espanha	16	62,500	35,435 to 84,
Owosho et al., 2016, EUA	44	59,091	43,250 to 73,
Patton et al., 1994, EUA	15	80,000	51,911 to 95,
Sadri et al., 2015, Irã	17	11,765	1,458 to 36,
Seoane et al., 2009, Espanha	39	33,333	19,088 to 50,
Servato et al., 2013, Brasil	24	8,333	1,026 to 26,
Shen et al., 2009, China	19	26,316	9,147 to 51,
Shin et al., 2012, Coreia do Sul	29	65,517	45,669 to 82,
Stypulkowska et al., 1979, Polônia	13	7,692	0,195 to 36,
Van Der Waal et al., 2003, Holanda	24	33,333	15,630 to 55,
Total (fixed effects)	309	41,416	35,982 to 47,
Total (random effects)	309	40,167	28,554 to 52,

Test for heterogeneity

Q	58,3715
DF	12
Significance level	P < 0,0001
I ² (inconsistency)	79,44 %
95% CI for I ²	65,56 to 87,73

ANEXO A – Protocolo de pesquisa conforme registrado no PROSPERO.

PROSPERO International prospective register of systematic reviews

Review title and timescale

- 1 **Review title**
Give the working title of the review. This must be in English. Ideally it should state succinctly the interventions or exposures being reviewed and the associated health or social problem being addressed in the review.
Metastatic tumors to the mouth and jaws: a systematic review
- 2 **Original language title**
For reviews in languages other than English, this field should be used to enter the title in the language of the review. This will be displayed together with the English language title.
English language
- 3 **Anticipated or actual start date**
Give the date when the systematic review commenced, or is expected to commence.
10/10/2016
- 4 **Anticipated completion date**
Give the date by which the review is expected to be completed.
01/04/2017
- 5 **Stage of review at time of this submission**
Indicate the stage of progress of the review by ticking the relevant boxes. Reviews that have progressed beyond the point of completing data extraction at the time of initial registration are not eligible for inclusion in PROSPERO. This field should be updated when any amendments are made to a published record.

The review has not yet started

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

Review team details

- 6 **Named contact**
The named contact acts as the guarantor for the accuracy of the information presented in the register record.
Dr Fernandes
- 7 **Named contact email**
Enter the electronic mail address of the named contact.
marianaffsilva81@gmail.com
- 8 **Named contact address**
Enter the full postal address for the named contact.
- 9 **Named contact phone number**
Enter the telephone number for the named contact, including international dialing code.
+55 48 84594255
- 10 **Organisational affiliation of the review**
Full title of the organisational affiliations for this review, and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.
Federal University of Santa Catarina

Website address:
www.ufsc.br

- 11 Review team members and their organisational affiliations
Give the title, first name and last name of all members of the team working directly on the review. Give the organisational affiliations of each member of the review team.

Title	First name	Last name	Affiliation
Dr	Mariana	Fernandes	Department of Dentistry, Federal University of Santa Catarina (UFSC)
Dr	Elis Ângela	Batistela	Department of Dentistry, Federal University of Santa Catarina (UFSC)
Dr	Isabela	Porto de Toledo	University of Brasília (UnB)
Dr	Kamille	Leonardi-Dutra	Department of Dentistry, Federal University of Santa Catarina (UFSC)
Dr	Rogério	Gondak	Department of Pathology, Federal University of Santa Catarina (UFSC)
Dr	André Luis	Porporatti	Department of Dentistry, Federal University of Santa Catarina (UFSC)
Dr	Eliete	Guerra	Laboratory of Oral Histopathology, Health Sciences Faculty, University of Brasília
Dr	Graziela	De Luca Canto	Department of Dentistry, Federal University of Santa Catarina (UFSC)

- 12 Funding sources/sponsors
Give details of the individuals, organizations, groups or other legal entities who take responsibility for initiating, managing, sponsoring and/or financing the review. Any unique identification numbers assigned to the review by the individuals or bodies listed should be included.
None
- 13 Conflicts of interest
List any conditions that could lead to actual or perceived undue influence on judgements concerning the main topic investigated in the review.
Are there any actual or potential conflicts of interest?
None known
- 14 Collaborators
Give the name, affiliation and role of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members.

Title	First name	Last name	Organisation details
-------	------------	-----------	----------------------

Review methods

- 15 Review question(s)
State the question(s) to be addressed / review objectives. Please complete a separate box for each question.
What are the most common sites of metastatic tumors to the mouth and jaws?

Which are the most common types of primary cancer that develop metastasis to the mouth and jaws?
- 16 Searches
Give details of the sources to be searched, and any restrictions (e.g. language or publication period). The full search strategy is not required, but may be supplied as a link or attachment.
Electronic search strategies were individually developed from the following databases: Science Direct, LILACS, PubMed, Scopus, Web of Science, Livivo. An additional search of the gray literature was performed accessing Google Scholar and Proquest. Furthermore, hand searches of the bibliographic references from the included studies will be performed. Search (((cancer) OR cancer[MESH Terms])) AND (((("metastatic tumor" OR "metastatic tumors" OR "metastatic tumour" OR "metastatic solid tumor" OR "metastatic solid tumors" OR "metastatic solid tumour" OR "metastatic tumours" OR "metastatic neoplasm" OR "metastatic neoplasms" OR "metastatic carcinoma" OR

"metastatic carcinomas" OR "metastatic sarcoma" OR "metastatic sarcomas" OR "metastatic cancer" OR "metastatic cancers" OR "metastatic solid tumours")) AND ((Oral OR mouth OR jaw OR "jaw bones" OR maxilla OR "maxillary bones" OR mandible OR gingival OR tongue OR buccal))

- 17 URL to search strategy
Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied. This could include health and wellbeing outcomes.
If you have one, give the link to your search strategy here. Alternatively you can e-mail this to PROSPERO and we will store and link to it.
I give permission for this file to be made publicly available
No
- 18 Condition or domain being studied
Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied. This could include health and wellbeing outcomes.
Oral metastatic tumors are uncommon and may occur in the oral soft tissues or in the jawbones. Frequently, they show non-aggressive clinical findings mimicking a reactive or benign lesions, or even simple odontogenic infections. Because of its rarity, the diagnosis is challenging and should be considered in the differential diagnosis of inflammatory and reactive lesions which are common in these area.
- 19 Participants/population
Give summary criteria for the participants or populations being studied by the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.
Adults with oral metastatic tumors
- 20 Intervention(s), exposure(s)
Give full and clear descriptions of the nature of the interventions or the exposures to be reviewed
None
- 21 Comparator(s)/control
Where relevant, give details of the alternatives against which the main subject/topic of the review will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group).
None
- 22 Types of study to be included
Give details of the study designs to be included in the review. If there are no restrictions on the types of study design eligible for inclusion, this should be stated.
We will include descriptive studies associated to metastatic tumors to the mouth and jaws. Only studies written in the Latin Roman alphabet, without time restriction will be included.
- 23 Context
Give summary details of the setting and other relevant characteristics which help define the inclusion or exclusion criteria.
- 24 Primary outcome(s)
Give the most important outcomes.
Most commonly affected areas within the mouth.
Give information on timing and effect measures, as appropriate.
- 25 Secondary outcomes
List any additional outcomes that will be addressed. If there are no secondary outcomes enter None.
Prevalence of each type and organ of origin.
Give information on timing and effect measures, as appropriate.
- 26 Data extraction (selection and coding)
Give the procedure for selecting studies for the review and extracting data, including the number of researchers involved and how discrepancies will be resolved. List the data to be extracted.
All included articles will be selected by three independent reviewers (1R, 2R, and 3R). Firstly, the 3 reviewers will screen the studies' titles and abstracts; Subsequently, they will crosscheck all information found. In case of doubt or

disagreement between the reviewers, and no consensus is reached, a fourth reviewer (4R) will analyze the studies for eligibility. If necessary, an expert will be involved to make the final decision. If important data for the review are missing or unclear, an attempt will be made to contact the corresponding study authors to resolve or clarify the problem.

- 27 Risk of bias (quality) assessment
State whether and how risk of bias will be assessed, how the quality of individual studies will be assessed, and whether and how this will influence the planned synthesis.
The methodology of selected studies will be evaluated using the Mastari for descriptive studies
- 28 Strategy for data synthesis
Give the planned general approach to be used, for example whether the data to be used will be aggregate or at the level of individual participants, and whether a quantitative or narrative (descriptive) synthesis is planned. Where appropriate a brief outline of analytic approach should be given.
If the data from different studies are relatively homogeneous, a meta-analysis will be performed.
- 29 Analysis of subgroups or subsets
Give any planned exploration of subgroups or subsets within the review. 'None planned' is a valid response if no subgroup analyses are planned.
None planned

Review general information

- 30 Type and method of review
Select the type of review and the review method from the drop down list.
Systematic review
- 31 Language
Select the language(s) in which the review is being written and will be made available, from the drop down list, Use the control key to select more than one language.
English

Will a summary/abstract be made available in English?
Yes
- 32 Country
Select the country in which the review is being carried out from the drop down list. For multi-national collaborations select all the countries involved. Use the control key to select more than one country.
Brazil
- 33 Other registration details
Give the name of any organisation where the systematic review title or protocol is registered together with any unique identification number assigned. If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here.
- 34 Reference and/or URL for published protocol
Give the citation for the published protocol, if there is one.
Give the link to the published protocol, if there is one. This may be to an external site or to a protocol deposited with CRD in pdf format.

I give permission for this file to be made publicly available
Yes
- 35 Dissemination plans
Give brief details of plans for communicating essential messages from the review to the appropriate audiences. Do you intend to publish the review on completion?
Yes
- 36 Keywords

Give words or phrases that best describe the review. (One word per box, create a new box for each term)

neoplasm

metastasis

mouth

metastatic tumors

cancer

review

- 37 Details of any existing review of the same topic by the same authors
Give details of earlier versions of the systematic review if an update of an existing review is being registered, including full bibliographic reference if possible.
- 38 Current review status
Review status should be updated when the review is completed and when it is published.
Ongoing
- 39 Any additional information
Provide any further information the review team consider relevant to the registration of the review.
- 40 Details of final report/publication(s)
This field should be left empty until details of the completed review are available.
Give the full citation for the final report or publication of the systematic review.
Give the URL where available.

ANEXO B – PRISMA Checklist



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

