

## Alterações ósseas no complexo maxilomandibular em pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia: revisão sistemática e meta-análise

### *Changes in the maxillo-mandibular complex of oncological patients undergoing: systematic review and meta-analysis*

Ananda Pereira Oliveira<sup>1</sup>, Beatriz Bastos Macêdo<sup>1</sup>, Tatiane de Oliveira Teixeira Muniz Carletto<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Cirurgiã-dentista, Mestranda do Programa de Pós-graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas da Universidade Federal da Bahia – UFBA; <sup>2</sup>Doutora em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Professora de Farmacologia e do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas da Universidade Federal da Bahia – UFBA.

#### Resumo

**Introdução:** conhecer a eficácia e os efeitos adversos dos quimioterápicos no complexo maxilomandibular é fundamental e importante para os cirurgiões-dentistas e a comunidade médica, pois pode permitir a detecção precoce de alterações, bem como uma melhor definição do plano de tratamento e intervenções antecipadas sempre que necessário. **Objetivo:** avaliar a presença de alterações na densidade mineral óssea, no complexo maxilomandibular, através da avaliação de radiografias panorâmicas de pacientes submetidos à farmacoterapia no tratamento oncológico. **Metodologia:** trata-se de uma revisão sistemática, com meta-análise, realizada com base nos parâmetros PRISMA. Os descritores foram selecionados a partir do DeCS/MeSH, e foi seguida a estratégia PICOS. A pesquisa, na literatura, foi feita por duas examinadoras de forma independente, e foram utilizadas as bases de dados *Pubmed*, *Scopus*, *Web of Science* e *EMBASE*. Foram selecionados estudos experimentais e observacionais (coorte) que investigaram alterações ósseas do complexo maxilomandibular em pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia. Visando minimizar os vieses dos artigos, foi seguido o *checklist Downs & Black*. A plataforma *Rayyan* foi utilizada para auxiliar no processo de seleção dos artigos. Os desfechos analisados focalizaram se há, ou não, alteração no complexo maxilo-mandibular de pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia. Foi realizada uma meta-análise de dados contínuos com comparação de médias, desvio padrão e amostra com o *software Rstudio* e nível de significância de 0,05. **Resultados:** foram encontrados 644 artigos, dos quais 3 foram selecionados de acordo com seus títulos, resumos e objetivos. De acordo com os achados dos artigos incluídos na presente revisão sistemática com meta-análise, não houve diferenças significativas em relação às alterações na DMO no complexo maxilomandibular através da avaliação de radiografias panorâmicas. **Conclusão:** Conhecer os efeitos adversos dos quimioterápicos no complexo maxilomandibular é de extrema importância, pois será possível buscar alternativas eficazes para realizar detecção precoce de alterações. Além disso, são necessários métodos diagnósticos alternativos a partir dos quais os profissionais de saúde bucal possam definir um plano de tratamento seguro para cada paciente, realizar intervenções odontológicas de forma planejada e proporcionar maior bem-estar aos pacientes.

**Palavras-chave:** Câncer; quimioterapia; neoplasias maxilomandibulares; tratamento farmacológico; perda óssea.

#### Abstract

**Introduction:** knowing the efficacy and adverse effects of chemotherapy in the maxillomandibular complex is fundamental and important for dentists and the medical community, as it can allow the early detection of alterations, as well as a better definition of the treatment plan and interventions. **Objective:** To evaluate the presence of changes in bone mineral density in the maxillomandibular complex through the evaluation of panoramic radiographs of patients undergoing pharmacotherapy in cancer treatment. **Methodology:** this is a systematic review with meta-analysis performed based on PRISMA parameters. The descriptors were selected from DeCS/MeSH and the PICOS strategy was followed. The literature search was carried out independently by two examiners and the *Pubmed*, *Scopus*, *Web of Science* and *EMBASE* databases were used. Experimental and observational studies (cohort) that investigated bone alterations of the maxillomandibular complex in cancer patients undergoing chemotherapy were selected. In order to minimize the biases of the articles, the *Downs & Black checklist* was followed. The *Rayyan* platform was used to assist in the article selection process. The analyzed outcomes were whether there is alteration in the maxillomandibular complex of cancer patients undergoing chemotherapy or whether there is no alteration in the maxillomandibular complex of cancer patients undergoing chemotherapy. A meta-analysis of continuous data was performed with comparison of means, standard deviation and sample with *Rstudio* software and significance level of 0.05. **Results:** 644 articles were found, of which 3 were selected according to their titles, abstracts and objectives. According to the findings of the articles included in this systematic review with meta-analysis,

there were no significant differences in relation to changes in BMD in the maxillomandibular complex through the evaluation of panoramic radiographs. **Conclusion:** knowing the adverse effects of chemotherapy on the maxillomandibular complex is extremely important, as it will be possible to seek effective

**Correspondente/ Corresponding:** \*Tatiane de Oliveira Teixeira Muniz Carletto – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia – End: Av. Reitor Miguel Calmon S/N, Vale do Canela, Salvador (BA), CEP: 40110-100. – Tel +55 (71) 3283-8900 – E-mail: tatiane.teixeira@ufba.br

*alternatives to perform early detection of alterations. In addition, alternative diagnostic methods are needed by which oral health professionals can define a safe treatment plan for each patient, carry out dental interventions in a planned manner and provide greater well-being to patients.*

**Keywords:** Cancer; chemotherapy; jaw neoplasms; drug therapy; bone loss.

## INTRODUÇÃO

O câncer tem sido considerado um dos maiores problemas de saúde pública nos últimos anos, sendo responsável pela principal causa de morte em todos os países do mundo, implicando diminuição da expectativa de vida e crescimento populacional<sup>1,2</sup>. A estimativa de novos casos de câncer para o Brasil, no ano de 2023, é de 704 mil, tornando de extrema importância ações de prevenção, detecção precoce, tratamento antineoplásico e controle da doença<sup>1,2</sup>.

O avanço da medicina vem possibilitando um diagnóstico precoce do câncer, bem como o aumento da sobrevivência dos pacientes, devido à evolução dos métodos terapêuticos<sup>3-5</sup>. Diversas são as modalidades terapêuticas para as neoplasias malignas e, dentre elas, estão cirurgias, radioterapia, transplante de medula óssea, imunoterapia, terapia direcionada e quimioterapia<sup>6-8</sup>. A decisão do protocolo terapêutico será baseada nas características individuais do paciente acometido, no tipo de neoplasia e no prognóstico. Sendo assim, os médicos oncologistas podem indicar uma modalidade terapêutica ou uma combinação delas<sup>6,7</sup>.

O tratamento oncológico traz a possibilidade de cura, mas é associado a efeitos adversos indesejáveis. A quimioterapia é uma modalidade de tratamento recomendada para vários tipos de câncer, sendo possível o ajuste de doses a depender dos riscos e da evolução da doença. Devido à atuação inespecífica do quimioterápico nas células, não é possível o reconhecimento de células neoplásicas em rápida proliferação. Dessa forma, órgãos e tecidos saudáveis podem ser comprometidos<sup>6-9</sup>. Os efeitos adversos agudos mais comuns causados pelo tratamento quimioterápico consistem em náuseas, queda do cabelo, fadiga, fraqueza, alterações no sistema digestivo, diarreias, presença de mucosite, alteração do paladar e maior risco de infecções oportunistas por vírus, bactérias e fungos<sup>4,6,7</sup>. Em relação aos efeitos tardios, eles podem ocorrer em diversos sistemas do corpo, como o sistema neurossensorial, hormonal, pulmonar, cardiovascular e dentário, bem como diminuição da densidade mineral óssea, dificuldade de crescimento ósseo e até mesmo perda óssea (osteoporose e osteopenia), acarretando comprometimento da qualidade de vida dos pacientes<sup>4,6,7,10,11</sup>.

O osso é um tecido conjuntivo especializado, o principal componente do corpo humano, que lhe oferece suporte e proteção<sup>12</sup> e desempenha diversos papéis mecânicos, como a marcha, e não mecânicos, como atuar como reserva de minerais<sup>13</sup>. É um tecido estruturalmente dinâmico<sup>14</sup> e metabolicamente ativo<sup>13</sup>, composto por células que promovem sua constante remodelação<sup>15</sup>. O mecanismo de reabsorção e deposição ocorre de maneira coordenada, com o objetivo de manter a integridade ós-

sea e reparar possíveis danos causados no tecido<sup>16</sup>. Esse processo envolve osteoblastos, osteoclastos, osteócitos e outros elementos que compõem esse tecido<sup>17</sup>, como o colágeno, osteoide e depósitos minerais inorgânicos<sup>14</sup>, que garantem a sua homeostase<sup>12,14,18</sup>.

Os osteoblastos são células que se originam das células-tronco mesenquimais da medula óssea<sup>15,18-21</sup>, cuja função é depositar matriz orgânica e hidroxiapatita<sup>19</sup> na superfície do osso<sup>13,18,22,23</sup>. Eles agem através da secreção de proteínas extracelulares que farão parte da matriz proteica<sup>15</sup>. Os osteoblastos fazem parte da regulação do equilíbrio entre reabsorção e deposição óssea. Essas células produzem o ativador do receptor do ligante do fator nuclear kappa-B (RANKL), e a ligação do RANKL ao receptor RANK é responsável pela indução da osteoclastogênese. Através desse processo, ocorre a maturação e a atividade dos osteoclastos, células envolvidas na reabsorção do tecido ósseo. A inibição da diferenciação e a atividade desses osteoclastos ocorre com a ligação do RANKL à osteoprotegerina (OPG), também produzida pelos osteoblastos<sup>14,23</sup>.

Uma subpopulação de osteoblastos, que se encontram cercados por matriz óssea mineralizada e se diferenciam posteriormente<sup>15,21</sup>, são chamados de osteócitos e desempenham um importante papel na detecção mecânica de estímulos, atuando também nas funções parácrinas<sup>17,18</sup>. Os osteócitos também secretam esclerostina, uma proteína que tem como função inibir a atividade osteoblástica<sup>24</sup>.

Por sua vez, os osteoclastos são células multinucleadas<sup>16</sup>, gigantes<sup>19,25</sup>, originadas das células-tronco hematopoiéticas<sup>14-16,18,20</sup>, cuja função é degradar a matriz óssea, por meio de enzimas proteolíticas e ácidos, e absorver essa matriz<sup>13,15,16,18</sup>. Essa secreção acarreta a degradação do colágeno e de outras proteínas<sup>15</sup>. A osteoclastogênese é dependente do RANKL, o que sugere uma ligação entre esse processo e a osteogênese<sup>14</sup>.

A reabsorção é controlada por vários mediadores, como pelo fator estimulante das colônias de macrófagos<sup>18,26</sup> (M-CSF), pelo RANKL<sup>16,18</sup> e pela OPG<sup>16</sup>. Os primeiros controlam a ativação e diferenciação osteoclástica<sup>16</sup>, enquanto o último é uma glicoproteína que compete com o RANKL e inibe a ligação RANKL/RANK<sup>18,27</sup>. Por isso, a OPG pode inibir a diferenciação osteoclástica e pode ser utilizada para regular a densidade óssea e aumentar o volume ósseo<sup>18</sup>. Dentre suas funções, o M-CSF induz a expressão da proteína do ativador do receptor kappa-B (RANK), auxilia na ligação RANKL/RANK e promove a sinalização e a sobrevivência osteoclástica<sup>16,27</sup>. A via RANK/RANKL/OPG promove uma sinalização que controla a comunicação intercelular entre osteoclastos, osteoblastos e células do sistema imune<sup>27,28</sup>. Essa ligação

ativa uma cascata de sinalização, levando à ativação de dois fatores de transcrição que regulam genes específicos e são essenciais na diferenciação osteoclástica: c-Fos e células T ativadas pelo fator nuclear c1(NFATc1)<sup>16</sup>. Existem evidências da relação desse sistema com doenças ósseas autoimunes<sup>28</sup> e com tumores malignos primários de osso, como o osteossarcoma, o mieloma múltiplo e o tumor ósseo de células gigantes<sup>29</sup>. É importante destacar que citocinas inflamatórias podem levar à ativação do RANKL e induzir a atividade dos osteoclastos<sup>16</sup>.

A via RANKL/RANK é frequentemente vista no desenvolvimento tumoral, desde o processo inicial até em metástases à distância, com sua atividade demonstrando uma relação entre progressão tumoral e o avanço da doença<sup>29</sup> e estando geralmente relacionada a um mau prognóstico. O RANKL é o regulador da metástase óssea, através da estimulação da migração de células cancerígenas para o osso, o que explicaria a ocorrência com mais frequência de metástases nos ossos. No microambiente do tumor de tecido ósseo, ocorre a produção do peptídeo relacionado ao hormônio paratireoideano pelas células cancerígenas, o que causa modificações na expressão de RANKL/OPG<sup>27</sup>.

Diante do desequilíbrio na remodelação óssea, na qual a presença do osteoclasto é predominante, poderá ocorrer a instalação da doença sistêmica osteoporose, caracterizada pela diminuição da densidade mineral e alterações na microestrutura óssea<sup>30,31</sup>. A osteoporose poderá ser classificada como primária, quando ocorre na ausência de doenças pré-existentes associadas, e de forma secundária, quando é decorrente de uma doença subjacente, como ocorre associada às neoplasias<sup>30</sup>. A osteoporose decorrente do câncer pode estar associada às neoplasias ósseas primárias, como osteossarcoma, ou devido a um tratamento antineoplásico, como radioterapia, transplante de medula óssea e quimioterapia<sup>30,32-34</sup>.

Os quimioterápicos induzem uma diminuição da densidade mineral óssea devido à inibição da ação dos osteoblastos e o aumento da atividade osteoclástica<sup>30,35-38</sup>. Essa diminuição pode ser observada nos ossos longos do corpo, como fêmur, coluna lombar, entre outros<sup>6</sup>. Nas estruturas ósseas mandibulares, é possível observar alteração da densidade mineral óssea através do índice de Klemetti e da análise da dimensão fractal<sup>6,39</sup>. Diante do exposto, esta revisão sistemática da literatura com meta-análise tem como objetivo avaliar a presença de alterações ósseas no complexo maxilomandibular, através da avaliação de radiografias panorâmicas, de pacientes oncológicos submetidos a quimioterapia na tentativa de alertar sobre as possíveis complicações relacionadas a maior fragilidade óssea e aumento do risco de fraturas maxilomandibulares em indivíduos submetidos à quimioterapia.

## METODOLOGIA

### Crítérios de elegibilidade, fontes de informação e pesquisa, e estratégias de busca

Foi realizada, entre abril e junho de 2023, uma revisão sistemática de literatura com meta-análise, de acordo com as recomendações do protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*)<sup>40</sup>. Os critérios de elegibilidade foram baseados na estrutura de população, intervenção, comparação, resultado e projeto de estudo (PICOS)<sup>41</sup>. Após a aplicação dos componentes dessa estratégia (Tabela 1), foi considerada a seguinte questão: “Existem alterações ósseas de pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia?”. As bases de dados eletrônicas utilizadas para a pesquisa foram: *Pubmed*, *Scopus*, *Web of Science* e *EMBASE*. Foi realizado o cruzamento dos descritores DeCS/MeSH e termos livres através dos operadores booleanos AND, AND NOT e OR. Estabelecido isso, os descritores utilizados para a busca foram: (“Cancer” OR “Bone Neoplasms” OR “Antineoplastic Agents” OR “Head and Neck Neoplasms” OR “Neoplasms” OR “Tumor” OR “Mandibular Neoplasm”) AND (“Neoadjuvant Therapy” OR “Pharmaceutical Preparations” OR “Antineoplastic Agents” OR “Drug Therapy” OR “Chemotherapy”) AND (“Mandible” OR “Mandibular Neoplasms” OR “Jaw Neoplasms”) AND NOT (“Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw” OR “Diphosphonates” OR “Alendronate” OR “Bisphosphonate” OR “Denosumabe” OR “Zoledronic Acid”), no *Pubmed*, *Scopus* e *Web of Science*; e (“Cancer” OR “Bone Neoplasms” OR “Antineoplastic Agents” OR “Head and Neck Neoplasms” OR “Neoplasms” OR “Tumor” OR “Mandibular Neoplasm”) AND (“Neoadjuvant Therapy” OR “Pharmaceutical Preparations” OR “Antineoplastic Agents” OR “Drug Therapy” OR “Chemotherapy”) AND (“Mandible” OR “Mandibular Neoplasms” OR “Jaw Neoplasms”) NOT (“Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw” OR “Diphosphonates” OR “Alendronate” OR “Bisphosphonate” OR “Denosumabe” OR “Zoledronic Acid”) NOT (“Osteoradionecrosis”) NOT (“Radiotherapy, Adjuvant” OR “Radiotherapy, Conformal” OR “Radiotherapy, High-Energy” OR “Radiotherapy”), no *EMBASE*.

**Tabela 1** – Descrição da estratégia PICOS (UFBA, 2023)

Acrônimo	Definição	Descrição
P	População	Pacientes oncológicos
I	Intervenção	Quimioterapia
C	Comparação	Grupo em que não houve intervenção, outras intervenções
O	Desfecho	Resultados
S	Tipo do estudo	Estudos experimentais e observacionais (coorte)

Fonte: dados da pesquisa

Esta revisão sistemática contou com estudos entre 2015 e 2023. Nela, foram incluídos estudos do tipo experimentais e observacionais (coorte) e estudos que investigaram alterações ósseas do complexo maxilomandibular em pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia. Não houve restrições de idioma ou de idade dos partici-

pantes. Foram excluídos estudos com alto risco de viés e duplicados, bem como teses, dissertações, editoriais, cartas ao editor, relatos de casos clínicos e revisões de literatura.

A variável analisada foi a presença ou não de alterações ósseas do complexo maxilomandibular em pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia. Os desfechos analisados serão: há alteração no complexo maxilo-mandibular de pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia, ou não há alteração no complexo maxilomandibular de pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia. Foi realizada uma meta-análise de dados contínuos, com comparação de médias, desvio padrão e amostra com o *software* Rstudio, intervalos de confiança de 95% (IC) e nível de significância de 0,05.

### Seleção de artigos, qualidade metodológica e risco de viés

A seleção dos artigos ocorreu com base, primeiramente, na análise de título, resumo e texto completo. Duas examinadoras realizaram a seleção de forma independente e, visando minimizar o viés, foi seguido o *checklist Downs & Black* apresentado na Tabela 2<sup>41</sup>. Os artigos duplicados foram considerados apenas uma vez. No caso de discrepâncias, um terceiro revisor foi consultado para decidir se os dados deveriam ser incluídos no artigo. O processo de seleção foi conduzido pela plataforma *Rayyan* e foi realizado, de forma conjunta,

por duas examinadoras, através da busca das seguintes variáveis para cada estudo: ano de publicação, objetivo do estudo e descrição da amostra, metodologia empregada, características dos grupos comparativos ou de controle, parâmetros clínicos avaliados, principais resultados e desfecho.

### RESULTADOS

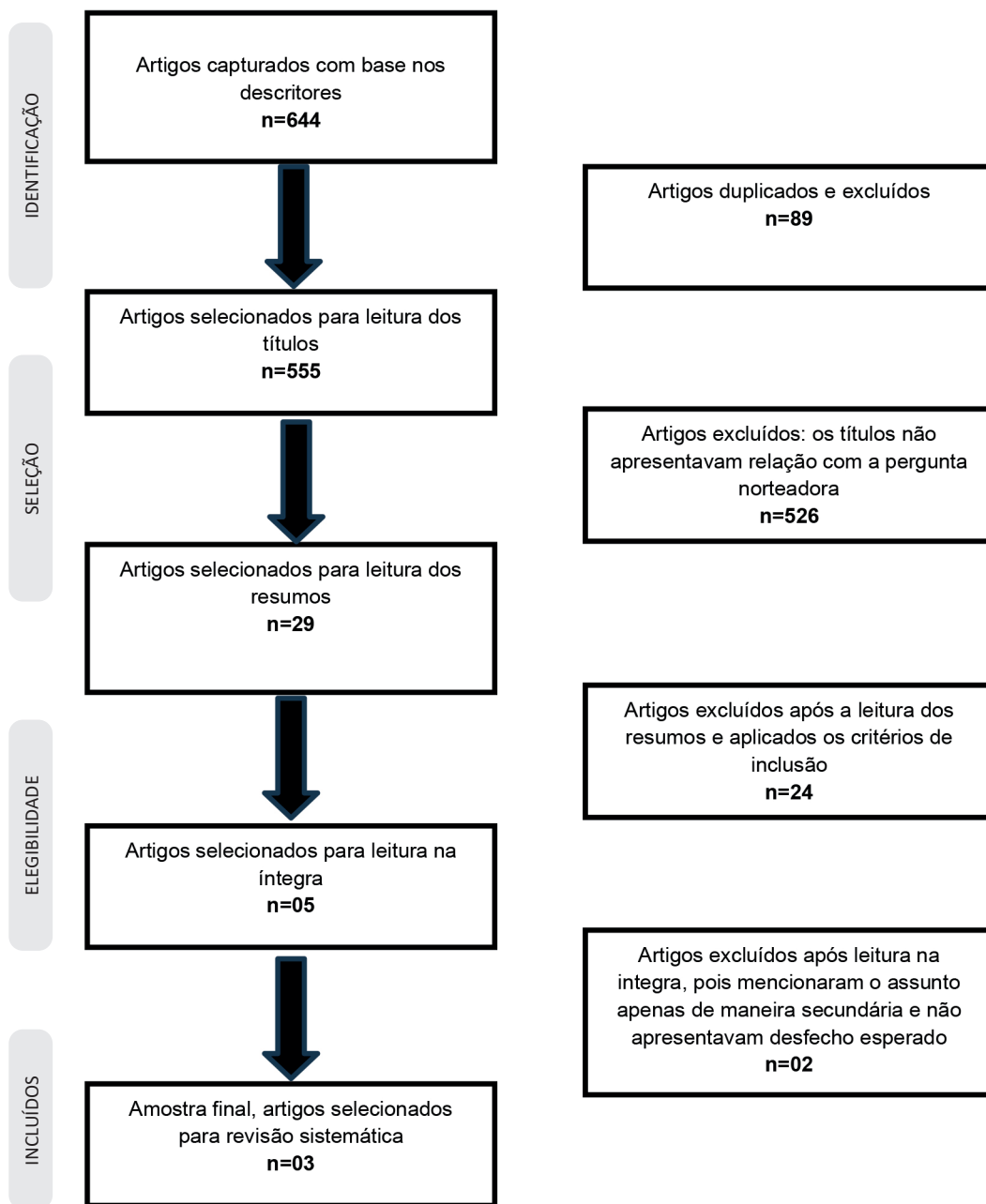
Com base nos descritores selecionados, foram encontrados 644 artigos após busca nas bases de dados, e eles foram incluídos na plataforma *Rayyan*. 89 artigos foram excluídos, pois estavam duplicados. Os demais 555 artigos foram selecionados e lidos os títulos; dentre esses, foram excluídos 526, pois os títulos não apresentavam relação com a pergunta norteadora do estudo, e 29 foram selecionados para leitura dos resumos. Assim, após a leitura dos resumos, 24 artigos foram excluídos e 05 artigos lidos, em sua íntegra; após aplicar os critérios de inclusão e exclusão, 03 artigos foram selecionados para a presente revisão sistemática. A Figura 1 apresenta um fluxograma com os estudos selecionados e os motivos específicos das exclusões.

Os três artigos selecionados estavam na língua inglesa, eram pesquisas originais e estudos do tipo retrospectivo. Os principais achados dos artigos estão apresentados na Tabela 2. De acordo com a análise realizada, não houve diferenças significativas para os grupos em uso de quimioterapia (Figura 2).

**Tabela 2 – Descrição das características gerais dos estudos incluídos**

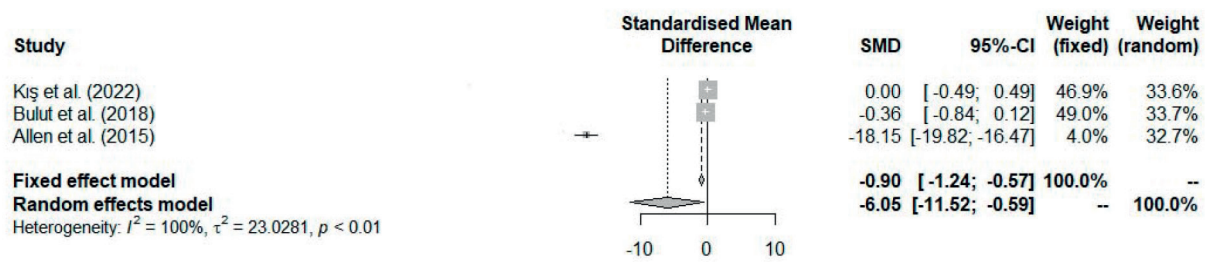
Artigo	Autor e ano	Objetivo	Tipo de pesquisa	Pacientes (características)	Amostra	Tratamento	Viés (Downs & Black)	Alterações ósseas
Does childhood chemotherapy affect mandibular bone structures in a lifetime?	Kiş HC, Coşgunarslan, A, Delikan E, Aksu S6. (2022).	Avaliar as estruturas mandibulares de crianças após quimioterapia através dos parâmetros DF e IK, nas radiografias panorâmicas.	Retrospectivo	32 meninos e 17 meninas. Média de idade de 14,5 anos	49 indivíduos	Quimioterapia	17	Afeta as estruturas mandibulares
Mandibular indexes and fractal properties on the panoramic radiographs of the patients using aromatase inhibitors	Göller Bulut D, Bayrak S, Uyeturk U, Ankarali H43. (2018).	Avaliar radiografias panorâmicas, através dos parâmetros DF, IK, LCM e IPM, para determinar alterações ósseas mandibulares em mulheres com câncer de mama em tratamento com inibidores de aromatase.	Retrospectivo	34 mulheres em tratamento	34 mulheres	Inibidores de aromatase	17	Afeta a qualidade óssea
Comparison of mandibular cortical thickness and QCT-derived bone mineral density (BMD) in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study	Allen B, Migliorati C, Rowland C, An, Q, Shintaku W, Donaldson M, Wells M, Kaste S44. (2016).	Examinar se a espessura cortical mandibular determinada pela radiografia panorâmica, avaliando o parâmetro IK, está correlacionada com a DMO em sobreviventes de leucemia linfoblástica aguda na infância.	Retrospectivo	112 homens e 69 mulheres. Idade mediana 11,9 (intervalo, 3,3 a 29,4) anos.	181 indivíduos	Quimioterapia	18	A técnica de estimativa de DMO de Klemetti (IK) não prevê déficits de DMO observada em tomografia computadorizada quantitativa

Figura 1– Fluxograma do processo de seleção dos estudos.



Fonte: autoria própria.



**Figura 2** – Meta-análise dos resultados dos estudos que avaliaram a DMO do maxilomandibular em pacientes submetidos à quimioterapia.

Fonte : autoria própria

## DISCUSSÃO

Alterações na densidade mineral óssea (DMO)<sup>30,35-38</sup> podem afetar o complexo maxilomandibular, como é exposto por Kiş et al.<sup>6</sup> (2022), Göller Bulut et al.<sup>42</sup> (2018) e Allen et al.<sup>43</sup> (2016), e a estrutura de diversos ossos do corpo humano<sup>39</sup>. Essas consequências adversas e indesejáveis estão relacionadas a efeitos colaterais tardios em órgãos e tecidos saudáveis decorrentes da quimioterapia. Essa intervenção é usada no tratamento das neoplasias malignas, um dos problemas de saúde que mais afetam a população.

O estudo de Kiş et al.<sup>6</sup> (2022) corrobora os de outros autores e inclui, além da DMO, outros efeitos tardios do tratamento quimioterápico que podem ocorrer no complexo maxilomandibular. Tem sido amplamente discutido, na literatura, o problema dos efeitos adversos odontológicos após a terapia anticancerígena. Sabe-se que os tecidos dentários em desenvolvimento são altamente susceptíveis ao comprometimento tóxico, e mesmo uma pequena dose da droga pode causar alterações irreversíveis na odontogênese. Entre outras alterações são constatadas: anomalias e alterações do desenvolvimento dentário, como a hipoplasia do esmalte, hipodontia, microdontia, taurodontia e alteração no desenvolvimento radicular, resultando em raízes dentárias curtas e maior prevalência de cárie dentária em crianças<sup>4-6,9,39,42</sup>.

Alterações na arquitetura trabecular óssea, com redução da espessura e maiores distâncias entre as trabéculas, podem ser observadas em pacientes com doenças crônicas, como a osteoporose e osteopenia, podendo persistir ao longo da vida. Essa maior fragilidade óssea e o aumento do risco de fraturas, que podem estar relacionados às alterações na DMO e na microarquitetura óssea, podem ser causados por diversos medicamentos, como por exemplo, os que diminuem os níveis de esteroides sexuais (inibidores de aromatase, agonistas de GnRH) ou os que têm efeito direto por efeitos citotóxicos ósseos como, por exemplo, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, etoposido, carboplatina e actinomicina D, usados na farmacoterapia no tratamento oncológico<sup>9,39,44</sup>. Os artigos analisados neste estudo utilizaram a radiografia panorâmica, que, além de trazer imagens

relacionadas a várias anormalidades de desenvolvimento dentário<sup>5</sup>, pode ser uma opção para avaliar as estruturas ósseas e a DMO, de acordo com métodos quantitativos e qualitativos. Alterações qualitativas e quantitativas das estruturas ósseas do complexo maxilomandibular vêm sendo amplamente utilizadas em diferentes populações de estudo, por ser um exame de fácil acesso e aplicação. A absorciometria de raios-X de dupla energia é considerada como o método mais indicado para a avaliação da diminuição da DMO, embora possua alto custo e pouca disponibilidade para uso frequente<sup>6,42</sup>.

Os estudos de Kiş et al.<sup>6</sup> (2022) e Göller Bulut et al.<sup>42</sup> (2018), selecionados nesta revisão, analisaram a dimensão fractal (DF), que é um método quantitativo utilizado para medir e avaliar espessamento ou reabsorção da arquitetura trabecular e alterações na densidade óssea mandibular, e pode ser realizado por meio de radiografias panorâmicas<sup>5,6,42</sup>. A DF foi avaliada através do método de contagem de caixas de White, Rudolph<sup>45</sup> (1999), o normalmente utilizado para medição de DF, no qual são selecionadas áreas de interesse, denominadas ROI (do inglês *region of interest*) e distribuídas da forma a seguir indicada. O artigo de Kiş et al.<sup>6</sup> (2022) utilizou: 1) ROI\_1: “no centro geométrico da área subcortical no côndilo mandibular”; 2) ROI\_2: “na área supra cortical do ângulo mandibular”; e 3) ROI\_3: “na área do osso trabecular, distal à raiz do primeiro ou segundo pré-molar, acima do canal mandibular”<sup>6</sup>. Ainda, Göller Bulut et al.<sup>42</sup> (2018), em seu estudo, acrescentou outra região de referência: ROI\_4: “anterior ao forame mentoniano”.

Outro método utilizado pelos três estudos selecionados foi o Índice de Klemetti (IK)<sup>46</sup>. Essa é uma técnica utilizada para avaliar, de forma qualitativa, as alterações ósseas osteoporóticas por meio de radiografias panorâmicas. O local avaliado no osso é a região cortical subjacente da mandíbula, atrás do forame mental. O IK foi dividido em: 1) C1 – córtex normal, com margem endosteal igualada e homogênea bilateralmente; 2) C2 – córtex desgastado moderadamente, apresentando defeitos semilunares ou resíduos corticais endosteais; e 3) C3 – córtex poroso ou erodido<sup>6,42</sup>. De acordo com Kiş et al.<sup>6</sup> (2022), IK é um dos índices mais precisos com finalidade de avaliar alterações ósseas mandibulares.

Entretanto, no seu estudo, que avaliou crianças e adultos jovens sobreviventes de LLA, Allen et al.<sup>43</sup>(2016) consideraram que técnica de estimativa de DMO de Klemetti não prevê déficits de DMO<sup>46</sup>. A análise da DF e do IK está sendo utilizada para avaliar as mudanças nas estruturas ósseas craniofaciais, associadas a doenças osteopênicas ou terapias farmacológicas<sup>6</sup>.

Adicionalmente, em seu estudo, Göller Bulut et al.<sup>42</sup> (2018) avaliaram o índice panorâmico mandibular (IPM), que é resultado da razão do limite inferior do forame mentoniano em direção ao córtex da base mandibular, e a largura cortical mandibular (LCM), que é medida traçando uma linha vertical para o interior da mandíbula, a partir do meio do forame mental.

O objetivo do estudo de Kış et al.<sup>6</sup> (2022) foi avaliar, em radiografias panorâmicas, através da análise da DF e IK, as estruturas ósseas da mandíbula de crianças após quimioterapia, comparando os achados com um grupo de controle, sem câncer. Em relação à aquisição de imagens, tiveram sua população de estudo captada através de um encaminhamento para o Departamento de Odontopediatria da Universidade de Mersin, objetivando um *check-up* odontológico, entre os anos de 2018 e 2019. Sua população era constituída de 49 crianças com câncer (32 meninos e 17 meninas), com média de idade de 14,5 anos, que foram divididas em dois grupos: 1) pacientes com tumores sólidos; ou 2) pacientes com câncer no sangue. Os pacientes deste grupo receberam diferentes agentes quimioterápicos, porém todos incluíram, no tratamento, ao menos um dos seguintes medicamentos: dexametasona, prednisolona e metotrexato. O grupo de controle englobava 49 pacientes, com média de idade 14,6 anos, que foram encaminhados para o mesmo departamento, no mesmo período, com diferentes queixas odontológicas, porém não apresentavam doenças sistêmicas, não faziam uso de medicamentos que pudessem interferir no metabolismo ósseo e não realizassem radioterapia na região de cabeça e pescoço<sup>6</sup>.

O estudo de Göller Bulut et al.<sup>42</sup> (2018) teve como objetivo avaliar radiografias panorâmicas, utilizando DF, IK, LCM e IPM, as alterações ósseas da mandíbula em mulheres em tratamento do câncer de mama utilizando inibidores de aromatase (IA), que diminuem a quantidade de estrogênio circulante. Um terço dos casos de câncer de mama são estrogênio-dependentes<sup>42</sup>. Radiografias de mulheres com doenças que afetem a DMO, como diabetes e osteoporose, e doenças das articulações temporomandibulares foram excluídas. O grupo de estudo compreendeu 34 mulheres que faziam uso de IA por mais de dois anos, enquanto o grupo de controle era formado por 34 mulheres saudáveis, que foram pareadas com cada paciente com câncer, de acordo com a idade. Nesse estudo, DF, LCM e IPM do osso trabecular são parâmetros que podem ser usados para determinar a qualidade e a quantidade óssea na radiografia panorâmica. Foi determinado que o índice cortical mandibular (MCI), que consiste em três classes baseadas na classificação de

Klemetti, Kolmakow<sup>46</sup> (1997), foi semelhante em ambos os grupos e não seria um parâmetro eficaz para avaliação das radiografias panorâmicas<sup>42</sup>.

O objetivo dos autores Allen et al.<sup>43</sup> (2016) foi verificar uma relação entre a espessura cortical mandibular determinada pela radiografia panorâmica e a DMO de corpos vertebrais lombares derivada da tomografia computadorizada quantitativa, em sobreviventes de leucemia linfoblástica aguda (LLA) na infância. Para isso, radiografias panorâmicas foram avaliadas de forma independente por um radiologista pediátrico, dois odontopediatras e um dentista geral, usando a técnica de Klemetti (IK). Os 181 pacientes desse estudo foram 112 homens e 69 mulheres, com idade mediana de 11,9 (intervalo, 3,3 a 29,4) anos, tratados para LLA no St. Jude Children's Research Hospital. Apresentavam DMO derivada de tomografia computadorizada quantitativa (QCT) e radiografias panorâmicas obtidas com intervalo de 1 mês. Os autores encontraram uma associação muito fraca entre o escore da radiografia panorâmica e a média do QCT e relataram uma variação tanto na concordância das alterações quanto na gravidade. E concluíram que a técnica de estimativa de DMO de Klemetti, utilizada nesse estudo, não prevê déficits de DMO em crianças e adultos jovens sobreviventes de LLA<sup>43</sup>.

Na análise da DF, no estudo de Kış et al.<sup>6</sup> (2022), os valores médios das ROI não foram significativamente diferentes no grupo de estudo e no grupo de controle, mas houve diferença estatisticamente significativa nos valores médios do ROI\_3, quando comparado o grupo de tumor sólido com o grupo de câncer no sangue<sup>6</sup>. Sendo assim, a análise da DF é inconclusiva quanto à relação dos efeitos da quimioterapia em crianças no osso mandibular. Já no estudo de Göller Bulut et al.<sup>42</sup> (2018), a DF obtida pela média das quatro ROI não foi significativamente diferente entre os dois grupos analisados, embora a média de DF2 e DF4 fosse significativamente maior nos controles do que nos pacientes do estudo.

Na distribuição dos resultados da categoria do IK, no estudo de Göller Bulut et al.<sup>42</sup> (2018), os valores foram semelhantes em ambos os grupos. Já no trabalho de Kış et al.<sup>6</sup> (2022) a categoria C2 e C3 foram estatisticamente significativas no grupo de estudo, enquanto a frequência do índice C1 foi maior no grupo de controle. Sendo assim, apesar de não serem observadas diferenças nas estruturas trabeculares, a espessura cortical óssea foi afetada, em relação ao grupo de controle. No estudo de Allen et al.<sup>43</sup> (2016), não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre os escores da radiografia panorâmica e as medidas da QCT. Assim, a técnica de Klemetti não prediz a DMO na população estudada.

Durante a análise dos índices LCM e IPM, no estudo de Göller Bulut et al.<sup>42</sup> (2018), no índice LCM, o valor médio foi ligeiramente, mas não significativamente, maior no grupo de controle. Já no índice IPM, o valor médio foi significativamente maior no grupo de controle<sup>42</sup>.

Conforme é mostrado nos artigos e no presente

estudo, o IPM, a LCM, o IK e a DF do osso trabecular são parâmetros que podem ser usados para se determinar a qualidade e a quantidade óssea. De acordo com o resultado da meta-análise realizada neste estudo, não houve diferenças significativas em relação as alterações na DMO, avaliadas através das radiografias panorâmicas, para os grupos em uso de quimioterapia. Alteração na DMO maxilomandibular é um efeito adverso, que pode ocorrer após a farmacoterapia, no tratamento oncológico. Entretanto, neste estudo, através dos parâmetros avaliados, não foi possível encontrar uma relação entre o uso de quimioterápicos e a avaliação da diminuição da DMO em radiografias panorâmicas. A técnica de Klemetti, utilizada nos três estudos selecionados para avaliação da DMO nas radiografias, não foi considerada um parâmetro eficaz para avaliação das radiografias panorâmicas. Além disso, no estudo de Allen et al.<sup>43</sup> (2016), os autores encontraram uma associação muito fraca quando foram comparados parâmetros avaliados na radiografia panorâmica e médias da tomografia computadorizada quantitativa (QCT), método bem estabelecido para estimar a DMO. E concluíram que técnica de estimativa de DMO de Klemetti não prevê déficits de DMO em crianças e adultos jovens. Uma possível explicação para essa técnica não se correlacionar com a DMO em crianças é o fato de as características específicas da maturação óssea pediátrica e as técnicas radiográficas usadas para detectar alterações na DMO não serem capazes de identificar alterações na DMO com a mesma eficácia que pode ser observada em adultos, com ossos maduros. Além disso, o cirurgião-dentista poderia desempenhar um papel importante na identificação precoce de pacientes com risco de complicações ósseas, triar tais alterações e orientar os sobreviventes de câncer e seus pais, possibilitando o encaminhamento precoce do paciente para tratamento, se as alterações ósseas identificáveis, nas radiografias panorâmicas, forem comparáveis às alterações observadas nos exames de QCT<sup>43</sup>.

## LIMITAÇÕES

Foram achados poucos estudos que avaliaram a densidade mineral óssea do complexo maxilomandibular em pacientes submetidos apenas ao tratamento quimioterápico.

## CONCLUSÃO

Nos estudos presentes nesta revisão sistemática com meta-análise, os achados não encontraram diferenças significativas em relação as alterações na DMO no complexo maxilomandibular através da avaliação de radiografias panorâmicas de pacientes submetidos à farmacoterapia no tratamento oncológico. Entretanto, sabe-se que esse é um possível efeito adverso da quimioterapia. Sendo assim, são necessários métodos diagnósticos alternativos, com os quais os profissionais de saúde bucal possam identificar e encaminhar pacientes com risco de défici-

cits de DMO para avaliação e intervenção detalhadas. Além disso, conhecer a eficácia e os efeitos adversos dos quimioterápicos, no complexo maxilomandibular, é de extrema importância para os cirurgiões-dentistas e para a comunidade médica, pois será possível buscar alternativas eficazes para realizar detecção precoce de alterações, como diminuição na densidade mineral óssea, maior fragilidade óssea e o aumento do risco de fraturas maxilomandibulares. E ainda definir um plano de tratamento seguro para cada paciente, realizando intervenções odontológicas de forma planejada, com o objetivo de proporcionar maior bem-estar aos pacientes.

## REFERÊNCIAS

1. Santos MO, Lima FCS, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LM, Cancela MC. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. *Rev Bras Cancerol.* 2023;69(1):e-213700. doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.3700>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Guedes AC, Lima VM, Mendonça SLS, Hanan SA, Alves Filho A de O, Silva J dos S, et al. Saúde Bucal em crianças hospitalizadas com câncer: conhecimentos e práticas dos cuidadores. *Res Soc Dev.* 2021;10(11):1-11. doi:10.33448/rsd-v10i11.19341
4. Quispe RA, Rodrigues ACC, Greff Buaes AM, Capelozza ALA, Rubira CMF, Santos PS da S. A case-control study of dental abnormalities and dental maturity in childhood cancer survivors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019 Nov;128(5):498-507. doi: 10.1016/j.oooo.2019.07.005
5. Hernandez M, Pochon C, Chastagner P, Droz D. Long-term adverse effects of acute myeloid leukemia treatment on odontogenesis in a child. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2019;12(3):243-6. doi:10.5005/jp-journals-10005-1614
6. Kiş HC, Coşgunarslan A, Delikan E, Aksu S. Does childhood chemotherapy affect mandibular bone structures in a lifetime? *Dent Med Probl.* 2022;59(4):495-501. doi: 10.17219/dmp/146752
7. Talekar AL, Musale PK, Kothare SS. Dental Caries and Dental Anomalies in Children Undergoing Chemotherapy for Malignant Diseases. *Int J Clin Pediatr Dent.* 2022;15(4):428-32. doi: 10.5005/jp-journals-10005-2417
8. Tan BL, Esa Norhaizan M. Curcumin Combination chemotherapy: the implication and efficacy in cancer. *Molecules.* 2019 Jul 10;24(14):2527. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24142527>
9. Jodłowska A, Postek-Stefańska L. Systemic Anticancer Therapy Details and Dental Adverse Effects in Children. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(11):6936. doi:10.3390/ijerph19116936
10. Mancuso S, Scaturro D, Santoro M, Di Gaetano G, Vitagliani F, Falco V, et al. Bone damage after chemotherapy for lymphoma: a real-world experience. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):1024. doi:10.1186/s12891-021-04904-3
11. Ruchlemer R, Amit-Kohn M, Tvito A, Sindelovsky I, Zimran A, Raveh-Brawer D. Bone loss and hematological malignancies in adults: a pilot study. *Support Care Cancer.* 2018;26(9):3013-20. doi:10.1007/s00520-018-4143-z



12. Jaber FA, Khan NM, Ansari MY, Al-Adlaan AA, Hussein NJ, Safadi FF. Autophagy plays an essential role in bone homeostasis. *J Cell Physiol*. 2019;234(8):12105-15. doi:10.1002/jcp.27071
13. Hart NH, Newton RU, Tan J, Rantalainen T, Chivers P, Sifarikas A, et al. Biological basis of bone strength: anatomy, physiology and measurement. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2020 Sep;20(3):347-71.
14. Xiao L, Xiao Y. The Autophagy in Osteoimmunology: Self-Eating, Maintenance, and Beyond. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:490. doi:10.3389/fendo.2019.00490
15. Kim JM, Lin C, Stavre Z, Greenblatt MB, Shim JH. Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. *Cells*. 2020;9(9):2073. doi:10.3390/cells9092073
16. Omi M, Mishina Y. Roles of osteoclasts in alveolar bone remodeling. *Genesis*. 2022;60(8-9):e23490. doi:10.1002/dvg.23490
17. Yang N, Liu Y. The Role of the Immune Microenvironment in Bone Regeneration. *Int J Med Sci*. 2021;18(16):3697-707. doi:10.7150/ijms.61080
18. Guo YF, Su T, Yang M, Li C-J, Guo Q, Xiao Y, et al. The role of autophagy in bone homeostasis. *J Cell Physiol*. 2021;236(6):4152-73. doi:10.1002/jcp.30111
19. Wang L, Heckmann BL, Yang X, Long H. Osteoblast autophagy in glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Cell Physiol*. 2019;234(4):3207-15. doi:10.1002/jcp.27335
20. Yin X, Zhou C, Li J, Liu R, Shi B, Yuan Q, et al. Autophagy in bone homeostasis and the onset of osteoporosis. *Bone Res*. 2019;7(28). doi:10.1038/s41413-019-0058-7
21. Zhang B, Hou R, Zou Z, Luo T, Zhang Y, Wang L, et al. Mechanically induced autophagy is associated with ATP metabolism and cellular viability in osteocytes in vitro. *Redox Biol*. 2018;14:492-8. doi: 10.1016/j.redox.2017.10.021
22. Cheng L, Zhu Y, Ke D, Xie D. Oestrogen-activated autophagy has a negative effect on the anti-osteoclastogenic function of oestrogen. *Cell Prolif*. 2020;53(4):e12789. doi:10.1111/cpr.12789
23. Kong C, Wang C, Shi Y, Yan L, Xu J, Qi W. Active vitamin D activates chondrocyte autophagy to reduce osteoarthritis via mediating the AMPK-mTOR signaling pathway. *Biochem Cell Biol*. 2020;98(3):434-42. doi:10.1139/bcb-2019-0333
24. Agidigbi TS, Kim C. Reactive Oxygen Species in Osteoclast Differentiation and Possible Pharmaceutical Targets of ROS-Mediated Osteoclast Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):3576. doi:10.3390/ijms20143576
25. Takito J, Inoue S, Nakamura M. The sealing zone in osteoclasts: a self-organized structure on the bone. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):984. doi:10.3390/ijms19040984
26. Wang W, Liu H, Liu T, Yang H, He F. Insights into the Role of Macrophage Polarization in the Pathogenesis of Osteoporosis. *Oxi Med Cell Longev*. 2022;2022:2485959. doi: https://doi.org/10.1155/2022/2485959
27. Takegahara N, Kim H, Choi Y. RANKL biology. *Bone*. 2022;159:116353. doi: 10.1016/j.bone.2022.116353
28. Walsh MC, Takegahara N, Kim H, Choi Y. Updating osteoimmunology: regulation of bone cells by innate and adaptive immunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(3):146-56. doi:10.1038/nrrheum.2017.213
29. Peters S, Clézardin P, Márquez-Rodas I, Niepel D, Gedye C. The RANK-RANKL axis: an opportunity for drug repurposing in cancer?. *Clin Transl Oncol*. 2019;21(8):977-91. doi:10.1007/s12094-018-02023-5
30. Rossi F, Tortora C, Paoletta M, Marrapodi MM, Argenziano M, Di Paola A, et al. Osteoporosis in childhood cancer survivors: pathophysiology, prevention, therapy and future perspectives. *Cancers*. 2022;14(18):4349. doi: https://doi.org/10.3390/cancers14184349
31. Jin HY, Lee JA. Low bone mineral density in children and adolescents with cancer. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;25(3):137-44. doi:10.6065/apem.2040060.030
32. Kendler DL, Body JJ, Brandi ML, Broady R, Cannata-Andia J, Cannata-Ortiz MJ et al. Bone management in hematologic stem cell transplant recipients. *Osteoporos Int*. 2018;29(12):2597-610. doi:10.1007/s00198-018-4669-4
33. Latoch E, Konstantynowicz J, Krawczuk-Rybak M, Panasiuk A, Muszyńska-Roslan K. A long-term trajectory of bone mineral density in childhood cancer survivors after discontinuation of treatment: retrospective cohort study. *Arch Osteoporos*. 2021 Feb;16(1):45. doi: 10.1007/s11657-020-00863-9
34. Miglietta F, Iamartino L, Palmieri G, Giusti F, Marini F, Iantomasi T, et al. Endocrine sequelae of hematopoietic stem cell transplantation: Effects on mineral homeostasis and bone metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan;13:1085315. doi: 10.3389/fendo.2022.1085315
35. Chan MH. Update on Management of the Oral and Maxillofacial Surgery Patient on Corticosteroids. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am*. 2022;34:115-26. doi: 10.1016/j.coms.2021.08.011
36. Swarbrick M, Zhou H, Seibel M. Mechanisms In Endocrinology: Local and systemic effects of glucocorticoids on metabolism: new lessons from animal models. *Eur J Endocrinol*. 2021;185(5):R113-29. doi:10.1530/EJE-21-0553
37. Kondo T, Kanayama K, Egusa H, Nishimura I. Current perspectives of residual ridge resorption: pathological activation of oral barrier osteoclasts. *J Prosthodont Res*. 2023 Jan 6;67(1):12-22. doi: 10.2186/jpr.JPR\_D\_21\_00333
38. Bordukalo-Nikšić T, Kufner V, Vukičević S. The Role Of BMPs in the Regulation of Osteoclasts Resorption and Bone Remodeling: From Experimental Models to Clinical Applications. *Front Immunol*. 2022 Apr 26;13: 869422. doi: 10.3389/fimmu.2022.869422
39. Bloomhardt HM, Sint K, Ross WL, Rotatori J, Ness K, Robinson C, et al. Severity of reduced bone mineral density and risk of fractures in long-term survivors of childhood leukemia and lymphoma undergoing guideline-recommended surveillance for bone health. *Cancer*. 2020 Jan;126(1):202-10. doi: 10.1002/cncr.32512
40. McInnes MDF, Moher D, Thoms BD, McGrath TA, Bossuyt PM, Cohen JF et al. Preferred Reporting Items for a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy Studies: The PRISMA-DTA Statement. *JAMA*. 2018 Jan;319(4):388-96. doi: 10.1001/jama.2017.19163
41. Downs SH, Black N. A viabilidade de criar uma lista de verificação para a avaliação da qualidade metodológica de estudos randomizados e não randomizados de intervenções de saúde. *J Epidemiol Saúde da comunidade*. 1998;52:377-84. doi: 10.1136/jech.52.6.377
42. Göller Bulut D, Bayrak S, Uyeturk U, Ankarali H. Mandibular indexes and fractal properties on the panoramic radiographs of the patients using aromatase inhibitors. *Br J Radiol*. 2018;91(1091):20180442. doi: 10.1259/bjr.20180442
43. Allen B, Migliorati C, Rowland C, An Q, Shintaku W, Donaldson M, et al. Comparison of mandibular cortical thickness and QCT-derived bone mineral density (BMD) in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study. *Int J Paediatr Dent*. 2016;26(5):330-5. doi:10.1111/ipd.12203

44. Vestergaard P. Drugs Causing Bone Loss. *Handb Exp Pharmacol.* 2020;262:475-97. doi: 10.1007/164\_2019\_340

45. White SC, Rudolph DJ. Alterações do padrão trabecular dos maxilares em pacientes com osteoporose. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral*

*Radiol Endod.* 1999;88:628-35. doi: 10.1016/S1079-2104(99)70097-1

46. Klemetti E, Kolmakow S. Morphology of the mandibular cortex on panoramic radiographs as an indicator of bone quality. *Dentomaxillofac Radiol.* 1997;26(1):22-5. doi:10.1038/sj.dmfr.4600203

---

**Submetido em:** 10/11/2023

**Aceito em:** 18/11/2023