

Ana Sofia Gomes Meireles

Influência dos antiangiogénicos na prática de Medicina Dentária - Uma Revisão Sistemática



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2023

Ana Sofia Gomes Meireles

Influência dos antiangiogénicos na prática de Medicina Dentária - Uma Revisão Sistemática



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2023

Ana Sofia Gomes Meireles

Influência dos antiangiogénicos na prática de Medicina Dentária - Uma Revisão Sistemática

Trabalho apresentado à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos requisitos
para obtenção do grau de Mestre em
Medicina Dentária

Sumário

Objetivo: Avaliar criticamente os estudos que abordam a terapêutica antiangiogénica de forma a orientar o Médico Dentista na decisão clínica. Pretendeu-se responder à questão: Qual a influência dos antiangiogénicos em tratamentos cirúrgicos em Medicina Dentária?

Métodos: Efetuou-se uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados *B-on*, *PubMed*, *ScienceDirect*, *EBSCO Dentistry & Oral Sciences Source*, *SciELO*, *Cochrane Library*, foi conduzida pelas *guidelines* do PRISMA. Os critérios de inclusão e exclusão foram identificados bem como o risco de viés foi obtido através da *checklist* da *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*.

Resultados: Incluíram-se 10 artigos após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 2 destes apesar de serem elegíveis não apresentam resultados específicos. Nos artigos analisados as complicações apresentadas foram necrose óssea, hemorragia e alteração gengival, xerostomia, alveolite e osteomielite.

Conclusão: A terapêutica antiangiogénica tem impacto nos tratamentos dentários bem como na qualidade de vida dos doentes.

Palavras Chave: Fármacos antiangiogénicos, tratamentos dentários, osso, efeitos adversos.

Abstract

Objective: To critically evaluate the studies that address antiangiogenic therapy in order to guide the dentist in clinical decisions. We aimed to answer the question: What is the influence of antiangiogenic agents in surgical treatments in dentistry?

Methods: A literature search in B-on, PubMed, ScienceDirect, EBSCO Dentistry & Oral Sciences Source, SciELO, Cochrane Library databases was conducted using PRISMA guidelines. Inclusion and exclusion criteria were identified and the risk of bias was obtained using the JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports checklist.

Results: Ten articles were included after application of the inclusion and exclusion criteria, 2 of which, despite being eligible, did not present specific results. In the analyzed articles, the complications presented were bone necrosis, hemorrhage and gingival alteration, xerostomia, alveolitis and osteomyelitis.

Conclusion: Antiangiogenic therapy has an impact on dental treatments as well as on the quality of life of patients.

Key Words: antiangiogenic Drugs, dental treatment, bone, adverse effects.

Dedicatórias

Aos meus pais por serem os primeiros a acreditar que sou capaz, por estarem sempre lá para me motivar e nunca me deixarem desistir dos meus sonhos enfrentando-os de cabeça erguida sem nunca prejudicar ninguém durante o caminho. Obrigada por todo o amor, paciência, suporte incondicional e infinito. Eternamente grata por me darem a oportunidade de seguir o sonho de pequenina.

Aos meus avós, Albenina e Mário que me mostraram que pequenos gestos fazem a diferença, e a dar valor a certos atos que parecem tão pequenos, mas que são grandiosos e que fazem a diferença.

À minha avó Pureza que esteve sempre lá em todos os momentos, por todo o amor, todos os ensinamentos e valores que me transmitiu, por me incentivar e nunca me dar por vencida, por ser um exemplo de dedicação, resiliência e que se trabalharmos com afinco iremos conseguir alcançar o objetivo.

Ao meu avô, Francisco que apesar de nunca o ter conhecido, ouvi inúmeras histórias e penso que conheço um bocadinho. É o meu anjo da guarda, acredito que está a olhar por mim e a orientar-me nas decisões mais difíceis.

Dos meus pais e avós herdei toda a garra, dedicação, esforço e ambição que emprego em todos os projetos a que me proponho. Transmitiram-me os melhores valores para que me possa tornar uma grande mulher, muito obrigada.

À minha irmã Paula por estar sempre lá para me dar a mão durante esta jornada. Nem sempre estamos de acordo, mas o que importa é a amizade e o amor que no fim reina e que nutrimos uma pela outra.

Ao meu irmão Miguel por ser o meu companheiro, por me tentar guiar. Por toda a amizade, companheirismo e amor que apesar de não ser muitas vezes demonstrado quando realmente é preciso ele está lá, e sempre mais unidos do que nunca protegendo-nos mutuamente.

Obrigada a toda a minha família sem vocês nada disto teria sido possível.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer em primeiro lugar à Professora Alexandra Arcanjo por ter aceite ser minha orientadora e fazer parte deste projeto tão desafiante, mas prazeroso de ser feito. Obrigada por toda a motivação, dedicação e apoio que teve para levar a cabo a realização deste trabalho.

Quero igualmente agradecer ao Professor Carlos Palmeira e ao Professor Pedro Barata por terem aceite ser meus coorientadores e abraçarem este projeto sempre prontos a ajudar e a ultrapassar todas as dúvidas e questões que se iam levantando.

A todos os docentes que tive oportunidade de ter durante o meu percurso académico por todo o conhecimento científico partilhado, pela dedicação e disponibilidade que sempre demonstraram, bem como por me fomentar o espírito crítico e o poder de raciocínio para que durante a prática clínica consiga relacionar os conhecimentos teóricos com os práticos.

À minha binómia, Catarina Nóbrega, pelas horas de estudo, por todo o companheirismo, entreatajuda e amizade que demonstrou ter durante todo este percurso. A todos os meus colegas e amigos por juntos termos feito este percurso, que mais tarde vai ser bom recordar todas as memórias criadas ao longo desta bela caminhada.

Ao Doutor João Viamonte, pelo encorajamento, profissionalismo e pelo seu contributo para o enriquecimento do meu percurso de descoberta do que é Medicina Dentária e de como é desafiante ser Médico Dentista.

À Doutora Ana Sofia Esteves que me viu enveredar nesta caminhada, e me mostrou que com garra e determinação conseguimos realizar aquilo a que nos propomos sempre que tenhamos um foco e nos dediquemos para o alcançar. Obrigada por ser um exemplo para mim não só a nível profissional, mas também pessoal.

Obrigada a todas as pessoas que particularizei, e a todos os que não particularizei, mas que me acompanharam durante esta caminhada.

Índice

Abreviaturas.....	10
Índice de Figuras	11
Índice de Tabelas	12
I. Introdução.....	1
- Angiogênese	1
- Angiogênese tumoral.....	3
- Fármacos Antiangiogênicos	4
i. Materiais e Métodos	6
II. Desenvolvimento.....	10
i. Estratégia de pesquisa.....	10
ii. Avaliação do risco de viés	11
iii. Apresentação dos resultados.....	13
iv. Características gerais da história clínica.....	13
v. Dados clínicos extraídos dos artigos.....	15
- Sintomatologia.....	15
- Localização da lesão	16
- Meios auxiliares de diagnóstico.....	16
- Observações nos meios auxiliares de diagnóstico	16
- Diagnóstico	17
- Efeitos adversos	19
vi. Planos de tratamento.....	21
III. Discussão	24
IV. Conclusão	30
V. Bibliografia.....	32
VI. Anexo	34

Abreviaturas

AM- anticorpo monoclonal

CBCT- Tomografia computadorizada de feixe cónico

EGF- fator de crescimento epidérmico

EMA - Agência Europeia de Medicamentos

FGF- fator básico de crescimento dos fibroblastos

MMP- Metaloproteinases

MRONJ- osteonecrose medicamentosa dos maxilares

OPG - Ortopantomografia

PDGF- fator de crescimento derivado de plaquetas

PDGFR- recetor do fator de crescimento derivado de plaquetas

PICO - População Intervenção Comparação *Outcome*

PRISMA - “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*”

TAC - Tomografia computadorizada

TKI-inibidor da tirosina quinase

VEGF- fator de crescimento endoteliais vascular.

VEGFR- recetor do fator de crescimento endoteliais vascular.

1ºQ- primeiro quadrante

3ºQ – terceiro quadrante

4ºQ – quarto quadrante

Índice de Figuras

Figura 1- Esquema da angiogénese (adaptado de Silva <i>et al.</i> , 2007).....	2
Figura 2- Representação esquemática da angiogénese tumoral (adaptado de Vafooulou & Kourti, 2022).....	4
Figura 3: Esquema dos mecanismos de atuação dos fármacos (adaptado de Lopes-Coelho <i>et al.</i> , 2021).....	5
Figura 4: Diagrama de fluxo <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> (PRISMA).	8
Figura 5: Proposta Sumária de Dissertação/ Trabalho Projeto	34

Índice de Tabelas

Tabela 1 : Estratégia População , Intervenção, Comparação, Outcome (PICO) para a formulação da questão.	6
Tabela 2: Estratégia de pesquisa bibliográfica efetuada.	7
Tabela 3 : Avaliação Metodológica dos artigos selecionados- determinação do risco de viés com JBI <i>Critical Appraisal Checklist for Case Reports</i>	12
Tabela 4: Características gerais dos estudos incluídos na revisão.	14
Tabela 5: Resumo da informação exposta nos artigos (parte1).	18
Tabela 6: Resumo da informação exposta nos artigos (parte2).	19
Tabela 7: Características gerais dos casos clínicos cujo diagnóstico é necrose óssea.	20
Tabela 8 : Tratamentos efetuados e momento em que a lesão surge(parte 1).....	22
Tabela 9: Tratamentos efetuados e momento em que a lesão surge (parte 2).....	23

I. Introdução

- Angiogénese

A angiogénese consiste na formação de novos vasos sanguíneos, através de vasos sanguíneos pré-existentes. Este processo é importante para que a homeostase esteja garantida visto que tem um papel fulcral na fase de cicatrização, nos processos inflamatórios, bem como se encontra presente desde o desenvolvimento placentário e embrionário ao crescimento fetal com formação das ramificações do sistema circulatório (Graça *et al.*, 2004). Este processo não está apenas associado a mecanismos fisiológicos, mas também a patológicos como o crescimento tumoral e a sua disseminação (Silva *et al.*, 2007).

A angiogénese é mediada através de dois mecanismos básicos: divisão ou intussuspecção, e por brotamento. A angiogénese por divisão é assim designada porque a parede do vaso se estende para o lúmen, fazendo com que um único vaso se divida em dois. Pensa-se que este tipo de angiogénese é mais rápida e eficiente em comparação com a angiogénese por brotamento porque, inicialmente, apenas requer a reorganização das células endoteliais existentes e não depende da proliferação ou migração endotelial imediata. Este tipo de angiogénese ocorre ao longo da vida, mas desempenha um papel proeminente no desenvolvimento vascular em embriões, onde o crescimento é rápido e os recursos são limitados (Kurz *et al.*, 2003). Este processo apenas permite o desenvolvimento de novos capilares onde já existem capilares. No mecanismo de brotamento, a angiogénese é iniciada em tecidos mal perfundidos quando os mecanismos de deteção de oxigénio detectam um nível de hipóxia que exige a formação de novos vasos sanguíneos para satisfazer as necessidades metabólicas das células parenquimatosas (Van Hinsbergh & Koolwijk, 2008).

Em geral, este processo envolve um grupo de proteínas e respectivos recetores, designadas como fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF) (que é constituído por VEGF A,B,C,D) e fator de crescimento placentário 1 e 2. Os recetores tirosina quinase são designados como recetores do fator de crescimento endotelial vascular podem ser 1 e 2 (VEGFR 1 e 2) (Hicklin e Ellis, 2005).

Quando ocorre a ligação do VEGF ao VEGFR há a formação de uma cascata de sinalização com diferentes vias, que leva a proliferação e migração das células endoteliais, bem como indução da sobrevivência e permeabilidade vascular (Kerbel, 2008).

Sinteticamente na figura 1 verificamos que para se iniciar este processo as células endoteliais vão ser estimuladas por citocinas angiogênicas (1) que irão degradar a lâmina basal do vaso sanguíneo pré-existente, com posterior migração das células endoteliais que seguem a direção dos estímulos angiogênicos, posteriormente ocorre a proliferação das células endoteliais e formação do broto (2). Para finalizar há a expansão do broto e a formação da lâmina basal e do lúmen vascular (3) ficando assim o novo vaso sanguíneo formado e funcional (4) (Silva *et al.*, 2007).

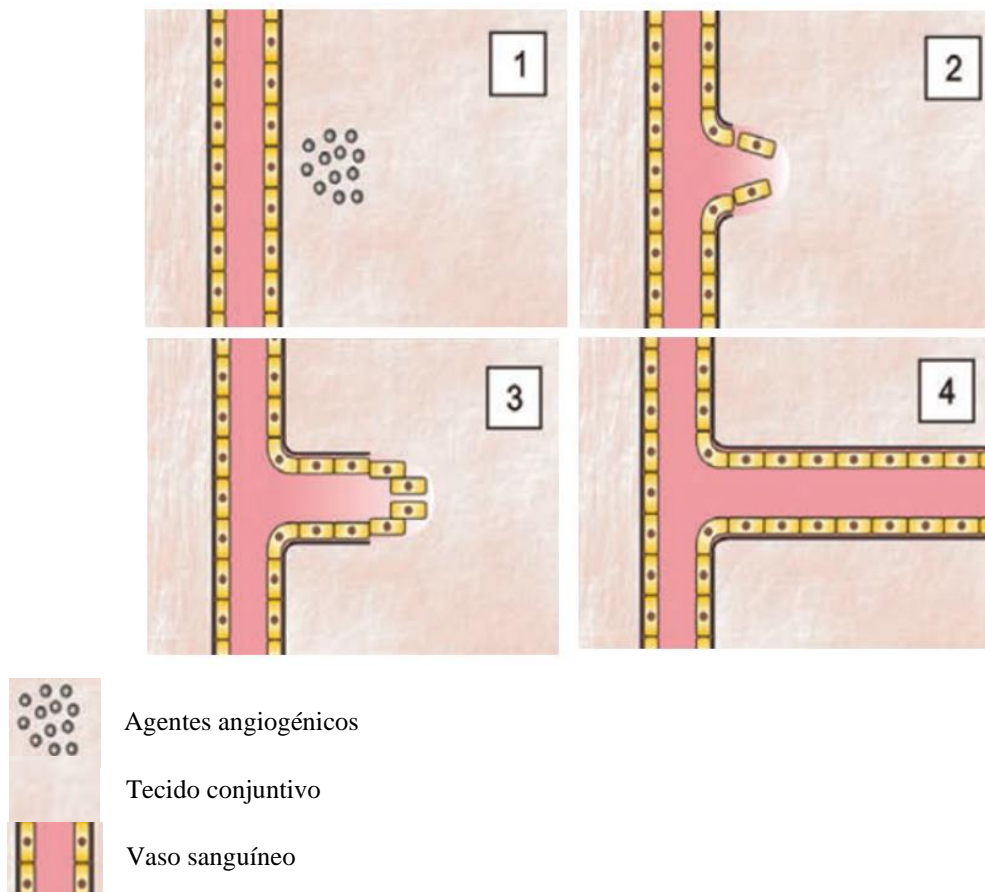


Figura 1- Esquema da angiogênese (adaptado de Silva *et al.*, 2007), 1. estimulação das células endoteliais por citocinas angiogênicas; 2. citocinas angiogênicas degradam lâmina basal com posterior migração e proliferação das células endoteliais e formação do broto; 3. expansão do broto e formação da lamina basal e do lúmen vascular; 4. vaso sanguíneo formado e funcional.

Foi descrita a existência de um mediador para se iniciar a neovascularização que leva a que um grupo de células se difunda para o espaço extracelular com o objetivo de obter nutrientes, designada esta fase como difusão. A perfusão é a segunda fase, em que há a formação de novos vasos sanguíneos que permitem o transporte dos nutrientes até às células dos tecidos envolventes (Folkman, 1971).

- Angiogénese tumoral

Nas neoplasias, este processo fisiológico em que se formam novos vasos sanguíneos, vai facilitar o crescimento cancerígeno, bem como a sua posterior propagação. Tal como as outras células do organismo humano necessitam de oxigénio e nutrientes, as células cancerígenas também necessitam, sendo através da corrente sanguínea que os obtêm para que posteriormente se formem as metástases que irão migrar através da mesma (Papadopoulou *et al.*, 2022; Sukumaran *et al.*, 2022). Diversos mecanismos favorecem a ativação e aceleração da angiogénese nos tumores como a hipóxia, o pH baixo, a hipoglicémia, hipertensão, stress mecânico e oxidativo e inflamação crónica (Vafopoulou & Kourti, 2022).

Numerosos tipos de tumores expressam níveis elevados de VEGF, induzido por fatores genéticos como mutações ou pelos fatores ambientais acima descritos como a hipóxia, pH baixo ou até hormonas sexuais (Kerbel, 2008).

Na figura 2 é possível visualizar que no centro do tumor vai haver hipóxia que vai levar à produção do fator 1 que induz a libertação dos fatores pró-angiogénicos e a produção de metaloproteinases (MMP) que vão degradar a membrana basal e a matriz extracelular. Os fatores pró-angiogénicos (que são o VEGF, fator básico de crescimento dos fibroblastos (FGF), fator de crescimento epidérmico (EGF), entre outros) vão ativar as células endoteliais do vaso sanguíneo, as quais vão migrar para o local bem como vão proliferar para que se forme um novo vaso. Seguidamente o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) irá ativar o seu recetor (PDGFR) e recrutar os pericitos e células musculares lisas que vão maturar o vaso sanguíneo permitindo assim o fluxo sanguíneo para o tumor, facilitando o seu crescimento (Vafopoulou & Kourti, 2022).

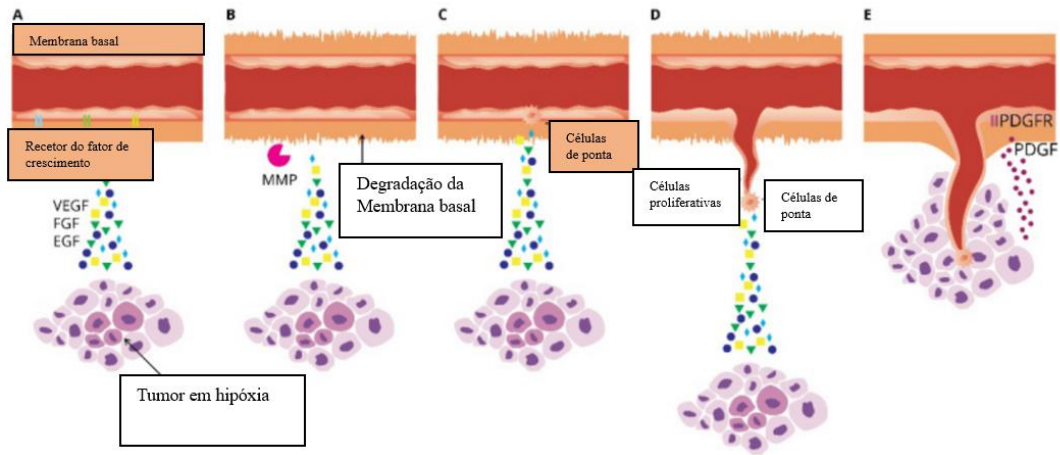


Figura 2- Representação esquemática da angiogênese tumoral (adaptado de Vafopoulou & Kourti, 2022), A. O tumor está em hipóxia e vai haver libertação de fatores pró-angiogênicos, B. ocorre a produção de metaloproteínas que vão degradar a membrana basal, C. os fatores pró-angiogênicos ativam as células endoteliais e a célula de ponta migra em direção ao gradiente angiogénico, D. com a célula de ponta as células proliferativas vão formar o novo vaso sanguíneo, E. o fator de crescimento derivado de plaquetas estimula o seu recetor de forma a recrutar células que vão maturar o vaso e permitir o fluxo sanguíneo.

- Fármacos Antiangiogênicos

Judah Folkman em 1971 propôs o termo antiangiogénico, cujo significado é a prevenção de formação de novos vasos que irão estabelecer um íntimo contacto com o tumor.

Os fármacos antiangiogénicos têm como função interferir na formação de novos vasos sanguíneos, interferindo em diferentes fases do processo (Barrette *et al.*, 2022; Sacco *et al.*, 2022). Podem ser anticorpos monoclonais ou inibidores da tirosina quinase, os primeiros atuam diretamente no VEGF, os segundos são pequenas moléculas que atuam na cascata de sinalização intracelular associados aos VEGFR (Kerbel, 2008; Papadopoulou *et al.*, 2022).

Através da figura 3 é possível verificar o que foi mencionado anteriormente, o bevacizumab (o primeiro fármaco antiangiogénico a ser aprovado para uso humano) é um anticorpo monoclonal que se vai ligar ao VEGF que irá bloquear a via de sinalização. Já os inibidores da tirosina quinase vão se ligar aos recetores, bloqueando também a via de sinalização (Lopes-Coelho *et al.*, 2021).

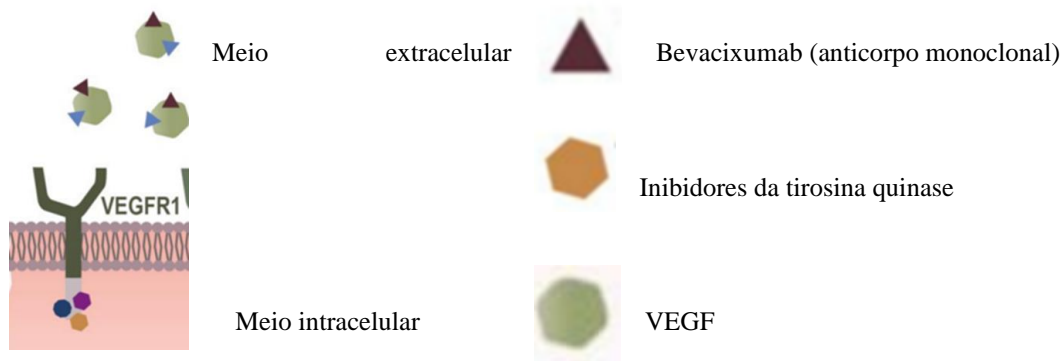


Figura 3: Esquema dos mecanismos de atuação dos fármacos (adaptado de Lopes-Coelho *et al.*, 2021), o anticorpo monoclonal liga-se ao fator de crescimento endotelial vascular e os inibidores da tirosina quinase ligam-se ao recetor do fator de crescimento endotelial vascular.

São usados para o tratamento de diversas patologias entre as quais o tratamento do cancro, prevenção de metástases e doenças oculares. Estes fármacos vão impedir o fornecimento de nutrientes e oxigénio, o que vai levar a uma regressão no crescimento tumoral (Barrette *et al.*, 2022; Sacco *et al.*, 2022; Sukumaran *et al.*, 2022).

Os antiangiogénicos demonstraram ser eficazes em diferentes tumores, tais como tumores gastrointestinais, neuroendócrinos ou carcinoma das células renais, bem como outros tumores malignos, levando ao aumento da sobrevivência do paciente (Ruggiero *et al.*, 2014).

Para além dos inibidores angiogénicos farmacológicos considerados indiretos exógenos há inibidores da angiogénese diretos endógenos. Os inibidores diretos endógenos desregulam a angiogénese, têm como principal alvo as células endoteliais presentes nos vasos em formação pois impedem que estas células sejam estimuladas por fatores pró-angiogénicos, ou então destroem os vasos sanguíneos pré-existentes.

Neste contexto, emergem questões relativamente aos efeitos adversos que estes fármacos têm e de que forma comprometem os procedimentos médico-dentários.

Exposto isto, com esta revisão sistemática pretende-se analisar criticamente estudos em que sejam avaliados estes fármacos. Em prol de estabelecer uma recomendação que oriente o Médico Dentista na decisão clínica e responder à seguinte questão de investigação: Qual a influência dos antiangiogénicos em tratamentos cirúrgicos em Medicina Dentária?

i. Materiais e Métodos

Para a elaboração desta revisão sistemática pretende-se responder à questão clínica: “Qual a influência dos antiangiogénicos em tratamentos cirúrgicos em Medicina Dentária?”. Esta foi formulada a partir da estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação e *Outcome*), podemos verificar em detalhe na tabela 1.

Tabela 1: Estratégia População, Intervenção, Comparação, *Outcome* (PICO) para a formulação da questão.

População	Indivíduos tomam antiangiogénicos
Intervenção	Antiangiogénicos
Comparação	Pacientes que não tomam antiangiogénicos
<i>Outcome</i>	Comprometimento na execução de tratamentos dentários

Assim a População (P) a ser estudada são indivíduos que tomam antiangiogénicos, a intervenção (I) são os antiangiogénicos, a Comparação (C) são indivíduos que não tomam antiangiogénicos. Por fim o *outcome* (O) é o comprometimento que estes fármacos causam na execução de tratamentos dentários.

Efetou-se uma extensa pesquisa bibliográfica nas bases de dados *B-on*, *PubMed*, *ScienceDirect*, *EBSCO Dentistry & Oral Sciences Source*, *SciELO*, *Cochrane Library*, que teve início em março de 2023 e término em abril de 2023.

Os termos de pesquisa usados foram: “*antiangiogenic Drugs*”; “*dental treatment*”; “*bone*”; “*adverse effects*”, estes termos foram combinados através do marcador booleano *AND*. A articulação dos diferentes termos para cada base de dados pode ser analisada na tabela 2.

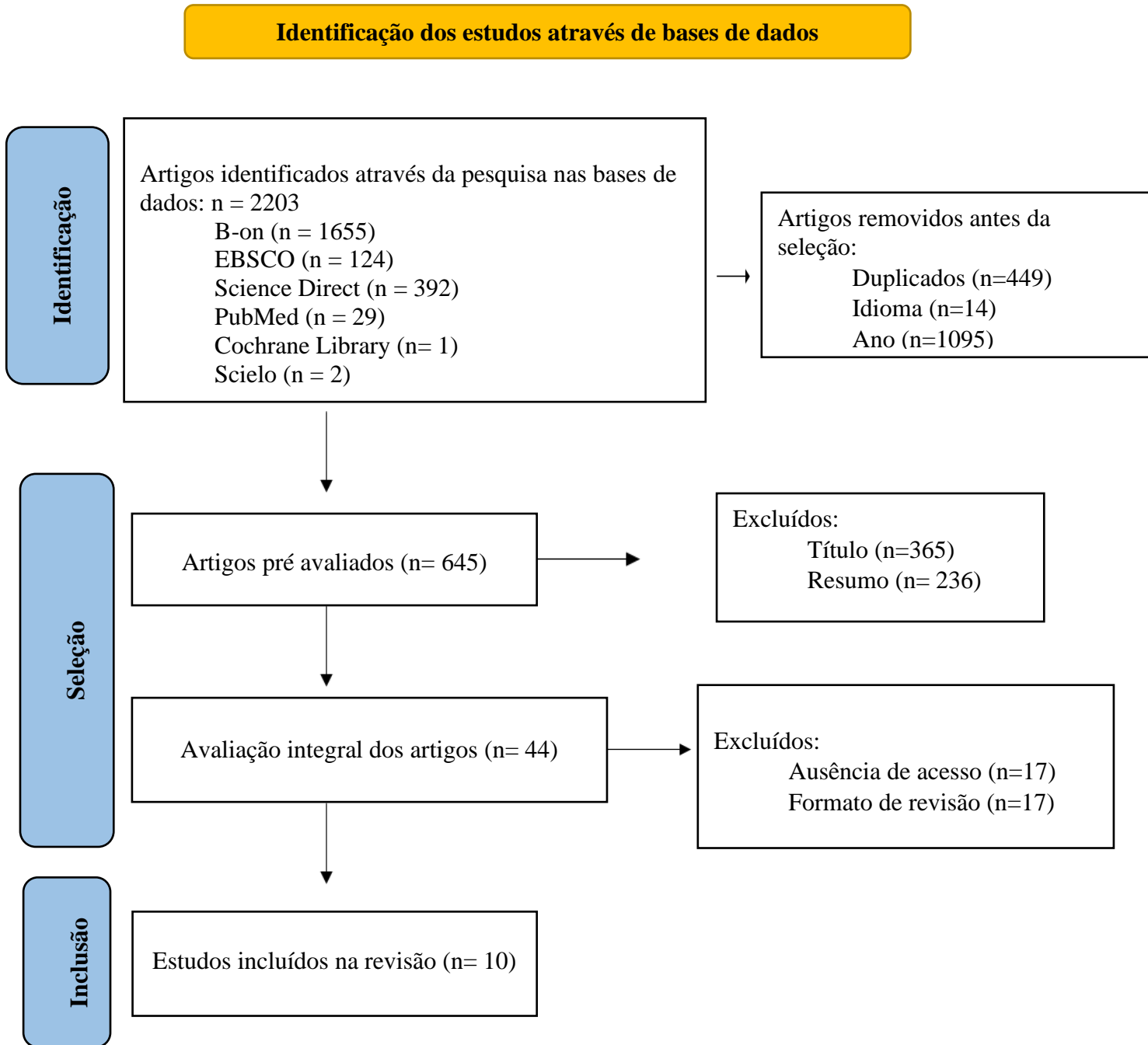
Tabela 2: Estratégia de pesquisa bibliográfica efetuada.

Base de dados	Termos de pesquisa	Articulação dos termos de pesquisa	Nº artigos encontrados
<i>B-on</i>	<i>Antiangiogenic Drugs; dental treatment ;bone ;adverse effects</i>	<i>Antiangiogenic Drugs AND dental treatment AND bone AND adverse effects</i>	1655
<i>PubMed</i>	<i>Antiangiogenic Drugs; dental treatment ;bone ;adverse effects</i>	<i>Antiangiogenic Drugs AND dental treatment AND bone AND adverse effects</i>	29
<i>ScienceDirect</i>	<i>Antiangiogenic Drugs; dental treatment ;bone ;adverse effects</i>	<i>Antiangiogenic Drugs AND dental treatment AND bone AND adverse effects</i>	392
<i>EBSCO Dentistry & Oral Sciences Source</i>	<i>Antiangiogenic Drugs; dental treatment ;bone ;adverse effects</i>	<i>Antiangiogenic Drugs AND dental treatment AND bone AND adverse effects</i>	124
<i>SciELO</i>	<i>Antiangiogenic Drugs; dental treatment ;bone ;adverse effects</i>	<i>Antiangiogenic Drugs AND dental treatment AND bone AND adverse effects</i>	2
<i>Cochrane Library</i>	<i>Antiangiogenic Drugs; dental treatment ;bone ;adverse effects</i>	<i>Antiangiogenic Drugs AND dental treatment AND bone AND adverse effects</i>	1

Na pesquisa bibliográfica efetuada foram incluídos todos os artigos, só excluindo livros e *ebooks*, sem limite temporal.

A presente revisão sistemática foi conduzida através do diagrama PRISMA (“*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*”), para a seleção dos artigos (figura 1).

Figura 4: Diagrama de fluxo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).



Os critérios de inclusão aplicados foram: artigos publicados nos últimos 5 anos, ou seja, artigos posteriores ao ano 2018 exclusive, artigos cujo idioma é o inglês.

Os critérios de exclusão aplicados foram: artigos duplicados, artigos cujo tema não se enquadra com a questão clínica, estudos efetuados em animais ou *in-vitro*, tratamento da osteonecrose, formas de diagnóstico da osteonecrose, nanotecnologia, bifosfonatos bem como diversos fármacos que causam osteonecrose com a exceção dos antiangiogénicos, e antiangiogénicos que não estão certificados pela Agência Europeia de Medicamentos, (EMA), artigos em que o texto não estava disponível e artigos de revisão.

Todos os artigos identificados pela estratégia de busca inicial foram avaliados por dois autores de forma independente e individualmente conforme os critérios de inclusão e segundo a estratégia PICO.

II. Desenvolvimento

i. Estratégia de pesquisa

Inicialmente a pesquisa foi feita sem limite temporal, apenas tendo sido excluídos livros e *ebooks*. Tendo sido encontrados 1655 artigos na *B-on*, 392 na *ScienceDirect*, 124 na *EBSCO Dentistry & Oral Sciences Source*, 29 na *PubMed*, 2 na *SciELO* e por fim 1 na *Cochrane Library*.

Perfazendo um total de 2203 artigos, estavam duplicados 449 artigos e 14 não eram em língua inglesa, tendo então sido excluídos. Aos 1740 artigos apenas foram incluídos artigos posteriores ao ano 2018 exclusive, ao colocar este limite temporal eliminaram-se 1095 artigos.

Nos 645 artigos obtidos realizou-se uma triagem inicial somente pela leitura do título que levou à exclusão de 365 artigos, nos restantes foi feita a leitura do título e resumo na qual foram eliminados: 56 artigos em animais ou *in vitro*; 84 artigos que apenas mencionam formas de prevenção, diagnóstico ou tratamento da osteonecrose induzida por fármacos; 96 por tratarem fármacos que não se incluíam na família de fármacos analisada, ou por não estarem aprovados pela EMA ou ainda devido á associação de fármacos de diferentes famílias.

Os restantes 44 foram analisados efetuando uma leitura integral do artigo sendo que 17 não tinham o artigo na íntegra e outros 17 eram artigos no formato de revisão que foram por esse motivo excluídos. Ficando assim com um total de 10 artigos.

ii. Avaliação do risco de viés

A avaliação da metodologia dos casos clínicos encontra-se descrita na tabela 6. Avaliamos através da *checklist* da JBI *Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, nos parâmetros de características do doente, história clínica, apresentação clínica, métodos auxiliares de diagnóstico e intervenção/procedimentos efetuados. Na generalidade dos parâmetros, todos os artigos elegíveis obtiveram uma classificação de baixo risco de viés. A exceção desta classificação foi um dos casos ter apresentado risco questionável no parâmetro – métodos auxiliares de diagnóstico.

Um dos critérios é o aparecimento de imprevistos, algo que não se sucedeu em nenhum dos casos em estudo, por isso foi avaliado como não aplicável. No último parâmetro das informações a reter, em dois artigos a avaliação foi de risco questionável pois não se apresenta esclarecedor neste domínio.

De uma forma geral os estudos incluídos nesta revisão sistemática apresentam baixo risco de vieses, projetando uma elevada qualidade metodológica.

Tabela 3: Avaliação Metodológica dos artigos selecionados- determinação do risco de viés com JBI *Critical Appraisal Checklist for Case Reports*.

Autor e ano	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8
(Papadopoulou <i>et al.</i> , 2022)	+	+	+	+	+	+	?	+
(Pundole <i>et al.</i> , 2020)	+	+	+	+	+	+	?	!
(Iijima <i>et al.</i> , 2020)	+	+	+	!	+	+	?	+
(Kudva, Koshy e Jacob, 2021)	+	+	+	+	+	+	?	+
(Guida <i>et al.</i> , 2021)	+	+	+	+	+	+	?	!
(Ueda <i>et al.</i> , 2022)021)	+	+	+	+	+	+	?	+
(Ueda <i>et al.</i> , 2022)	+	+	+	+	+	+	?	+
(Wang <i>et al.</i> , 2022)	+	+	+	+	+	+	?	+

Legenda:



- +
- Alto risco
- Risco questionável
- !
- Não aplicável

- D1- Características do doente
- D2- História clínica do doente
- D3- Apresentação clínica
- D4- Métodos auxiliares de diagnóstico

- D5- Intervenção/ procedimentos
- D6 - Apresentação clínica pós-intervenção
- D7- Imprevistos
- D8- Informações a reter

iii. Apresentação dos resultados

Foram incluídos 10 artigos, sendo que 8 destes artigos são casos clínicos (Iijima *et al.*, 2020; Pundole *et al.*, 2020; Guida *et al.*, 2021; Kudva, Koshy e Jacob, 2021; Okubo-Sato *et al.*, 2021; Papadopoulou *et al.*, 2022; Ueda *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2022) e os 2 restantes são estudos observacionais do tipo série de caso (Toriumi, Kobayashi e Uesawa, 2020; Fusco *et al.*, 2021) tal como se pode encontrar na tabela 3.

Estes 2 últimos referidos apesar de se enquadrarem nos critérios de elegibilidade, não fornecem resultados específicos sobre os fármacos em estudo, generalizando os efeitos adversos dos fármacos que estão a ser estudados com fármacos de outras famílias, por isso não se analisaram os resultados.

Todos os estudos incluídos, abordam fármacos que estão aprovados pela EMA, com ação antiangiogénica, incluídos na família dos antineoplásicos, diferem no nome, na dosagem e duração da toma.

iv. Características gerais da história clínica

Na tabela 4 pode-se analisar com especificidade a idade, a dosagem, tipo de fármaco, duração e patologia sistémica prévia.

No que toca às características demográficas, relativamente ao género, tanto aborda o género feminino como o masculino, tendo 6 casos do género feminino e 3 casos do género masculino. Quanto à idade são descritos casos a partir da 5ª década de vida.

Todos os artigos incluídos nesta revisão, tem por base a patologia tumoral, sendo que diferem na localização, mas é por este motivo que os casos iniciaram a terapêutica.

Tabela 4: Características gerais dos estudos incluídos na revisão.

Autor e Ano	Tipo de estudo	Participantes/ género/idade	Diagnóstico	Dosagem/ Duração	Fármaco/ Tipo de antiangiogénico	Efeitos adversos
(Papadopoulou et al., 2022)	Caso clínico	Caso 1: <ul style="list-style-type: none"> ● 64 anos ● Feminino Caso 2: <ul style="list-style-type: none"> ● 63 anos ● Masculino Caso 3: <ul style="list-style-type: none"> ● 56 anos ● Feminino 	Caso 1: Carcinoma das células renais com metástases cerebrais Caso 2: Carcinoma das células renais com metástases pulmonares e hepáticas Caso3: Carcinoma das células renais com metástases pulmonares	Caso 1: <ul style="list-style-type: none"> ● administração diária Caso 2: <ul style="list-style-type: none"> ● administração diária durante 9 meses Caso 3: <ul style="list-style-type: none"> ● pazopanib diário durante 16 meses e sutinib 1 vez por dia durante 4 semanas. 	Caso 1 <ul style="list-style-type: none"> ● Pazopanib- TKI Caso 2: <ul style="list-style-type: none"> ● Pazopanib -TKI Caso 3: <ul style="list-style-type: none"> ● Pazopanib -TKI ● Sunitinib-TKI 	Caso 1: Hemorragia, edema e eritema gengival e xerostomia Caso 2: necrose óssea Caso 3: necrose óssea
(Pundole et al., 2020)	Caso clínico	75 anos Masculino	Melanoma metastásico	240 mg de 2 em 2 semanas	Nivolumab-AM	Necrose óssea
(Iijima et al., 2020)	Caso clínico	76 anos Masculino	Cancro gástrico com metástases hepáticas e ganglionares	Paclitaxel 100mg semanalmente Ramucirumab 310 mg a cada 2 semanas	Paclitaxel e Ramucirumab-AM	Atraso na cicatrização
(Kudva, Koshy e Jacob, 2021)	Caso clínico	53 anos Masculino	Colangiocarcinoma com metástases hepáticas e pulmonares	Bevacizumab -300 mg Erolotinib -100 mg	Bevacizumab-AM Erolotinib-TKI	Necrose óssea
(Guida et al., 2021)	Caso clínico	58 anos Feminino	Melanoma metastásico	30mg/kg de 3 em 3 semanas durante 4 ciclos	Ipilimumab-AM	Necrose óssea
(Okubo-Sato et al., 2021)	Caso clínico	52 anos Feminino	Leucemia mieloide crónica	400 mg diários	Imatinib-TKI	Necrose óssea
(Ueda et al., 2022)	Caso Clínico	66 anos Feminino	Cancro da mama metastásico	Bevacizumab- 10 mg de 2 em 2 semanas. (38 infusões)	Bevacizumab-AM	Necrose óssea
(Wang et al., 2022)	Caso Clínico	69 anos Feminino	Cancro pulmonar e não de pequenas células	Cloridrato de icotinib- 125mg diários durante 3 anos Mesilato de osimertinib -80mg diários - durante últimos 4 anos	cloridrato de icotinib-TKI Mesilato de osimertinib-TKI	Necrose óssea

v. Dados clínicos extraídos dos artigos

As tabelas 5, 6 e 7 permitem analisar com mais detalhe alguns dados que serão em seguida enunciados, sendo que estes casos clínicos apresentam convergências e divergências nas suas características.

- Sintomatologia

Nos casos clínicos descritos por Erofili Papadopoulou (caso 2 e 3); Agostino Guida; Kudva, Koshy e Jacob; Feng Wang e Iijima os pacientes apresentavam sintomatologia dolorosa pós extracional. No caso de Yosuke Iijima a sintomatologia dolorosa iniciou devido a uma pericoronarite, como tratamento foram feitas extrações nas quais durante o período de cicatrização se desenvolveu uma alveolite seca persistindo assim a sintomatologia pré e pós extracional, assim sendo a apresentação clínica é um alvéolo que não apresentava coágulo, ou seja, um alvéolo seco designado por alveolite seca;

No que diz respeito a apresentação clínica destes casos, 4 dos casos apresentam exposição óssea, 3 deles apresenta também secreção purulenta e 2 dos casos para além da exposição óssea apresentam edema. O de Yosuke Iijima difere dos outros pois apresenta um alvéolo que não estava cicatrizado.

Já no caso clínico apresentado por Erofili Papadopoulou (caso 1) o motivo exposto era hemorragia gengival e sensação de ardência na cavidade oral, após observação gengival apresentava, para além da referida alteração, gengivas edemaciadas e eritematosas e a higiene oral deste caso era descrita como deficitária. Nobuhiro Ueda, Makiko Okubo-Sato e Xerxes Pundole apresentam sintomatologia dolorosa, mas o motivo do sintoma já difere de caso para caso. No caso de Makiko Okubo-Sato apresenta-se exposição óssea bem como no de Feng Wang, para além do mencionado também apresentava edema e uma fístula. No caso de Xerxes Pundole encontrou-se tumefação bilateral e ainda secreção purulenta.

No caso Nobuhiro Ueda há alteração da cor da pele, hipoestesia do lábio e alteração da oclusão, após observação apresentava também exposição de implantes dentários com osso necrótico circundante e secreção purulenta bem como edema.

- Localização da lesão

No que compete à localização da lesão, 7 dos casos descritos localizam-se na mandíbula, diferindo apenas no quadrante, apresentando-se 3 casos no 3º quadrante; 2 casos no 4º quadrante; 1 caso bilateral, ou seja, 3º e 4º quadrante; e por último 1 caso no 5º sextante. Apenas são descritos 3 casos na maxila sendo que são todos no 1º quadrante.

- Meios auxiliares de diagnóstico

Como referido anteriormente foram apresentados diferentes motivos e sintomas, mas em todos foi efetuada uma avaliação do paciente, procurando posteriormente obter-se um diagnóstico final.

No que se refere a meios auxiliares de diagnóstico, em 5 dos casos apresentados apenas foi feita uma ortopantomografia (OPG). Num dos casos para além da OPG também foi efetuada uma tomografia computadorizada (TAC) e noutra em vez desta segunda técnica utilizou-se uma tomografia computadorizada de feixe cónico (CBCT). Já num outro caso descrito efetuou-se não só uma OPG, uma TAC, mas também uma ressonância magnética (RM). Em 2 casos apenas foi efetuada a observação intraoral.

- Observações nos meios auxiliares de diagnóstico

No caso 2 e 3 de Erofilis Papadopoulou a OPG apresentava uma lesão radiolúcida sendo que no caso 3 também se efetuou uma CBCT no qual foi possível identificar uma lesão osteolítica.

Nos casos de Xerxes Pundole e Nobuhiro Ueda através da OPG identificou-se uma fratura sendo que no primeiro também se verificava perda óssea moderada bem como destruição da cortical óssea.

Adarsh Kudva e Agostino Guida optaram por fazer apenas uma OPG, no primeiro verificou-se uma zona esclerótica no local da lesão, e no segundo foi identificada a não cicatrização alveolar.

No caso de Feng Wang fez-se não só uma OPG, mas também um TAC, tendo permitido identificar uma destruição óssea que não apresentava limites claros, existindo descontinuidade na zona da cortical. Já no caso de Makiko Okubo-Sato para além destes dois exames anteriormente mencionados efetuou-se também uma RM; aqui com a OPG não se conseguiu identificar nada relevante, mas com a TAC verificou-se que existia um sequestro ósseo e a RM conseguiu revelar que a densidade medular não se apresentava normal.

- Diagnóstico

Após colheita da história e do auxílio de exames auxiliares conseguiu-se chegar ao diagnóstico final dos 10 casos descritos, 4 dos casos apresentavam estágio 2 de osteonecrose medicamentosa dos maxilares (MRONJ), 2 casos relatam MRONJ sem colocar em nenhum estágio a doença.

No caso de Xerxes Pundole descreve-se apenas como necrose óssea bilateral.

No caso 1 de Erofilis Papadopoulou foi diagnosticado com xerostomia bem como hemorragia gengival e alteração da cor e forma das gengivas.

Feng Wang apenas com a colheita da história clínica consideravam o estágio 2 de MRONJ, mas após exame histológico verificou que se tratava de uma osteomielite.

No de Yosuke Iijima apresentava-se um atraso na cicatrização devido a uma alveolite seca.

A patologia inicial que levou ao início da terapêutica antiangiogénica em 9 dos casos eram tumores sólidos e apenas um caso era tumor líquido.

Tabela 5: Resumo da informação exposta nos artigos (parte1).

Autor e Ano	Motivo Intervenção/Ocorrência	Apresentação clínica	Método de Diagnóstico	Localização
(Papadopoulou et al., 2022)	<p>Caso 1: Motivo: hemorragia oral, sensação de ardência e xerostomia</p> <p>Caso 2: Motivo: dor e secreção purulenta (extração prévia devido a pericoronarite)</p> <p>Caso 3: Motivo: Dor (extração prévia)</p>	<p>Caso 1: Hemorragia gengival espontânea, gengiva edemaciada e eritematosa, higiene oral deficitária.</p> <p>Caso 2: dor, exposição óssea e secreção purulenta</p> <p>Caso 3: dor, exposição óssea, secreção purulenta</p>	<p>Caso 1: Observação intra-oral</p> <p>Caso 2: OPG</p> <p>Caso 3: OPG, CBCT (tomografia computadorizada de feixe cônico)</p>	<p>Caso 1:1ºQ</p> <p>Caso 2:3ºQ</p> <p>Caso 3:1ºQ</p>
(Pundole et al., 2020)	<p>Motivo: Dor</p> <p>Ocorrência: Fratura mandibular bilateral</p>	Mordida aberta anterior, tumefação bilateral, secreção purulenta.	OPG	4ºQ e 3ºQ
(Iijima et al., 2020)	<p>Motivo: Pericoronarite</p> <p>Intervenção: múltiplas extrações com elevação de retalho e osteotomia após este tratamento apresentou sintomatologia dolorosa</p>	Alvéolo pós extracional apresentava-se seco	Observação intraoral	4ºQ
(Kudva, Koshy e Jacob, 2021)	Motivo: Após extração dentária apresentou sintomatologia dolorosa	Exposição óssea, 3 por 2 cm, edema	OPG	3ºQ
(Guida et al., 2021)	Motivo: Dor após extração dentária	Alvéolo não cicatrizado	OPG	4ºQ
(Okubo-Sato et al., 2021)	Motivo: Dor (sem intervenção)	Exposição óssea de 5mm	OPG, TAC, RM	5º sextante
(Ueda et al., 2022)	Motivo: Tecidos da bochecha com alteração de cor (vermelha), hipostesia do lábio, abertura da boca reduzida e alteração da oclusão- sem intervenção prévia	Exposição de implantes dentários com osso necrótico circundante e secreção purulenta. Dor e edema	OPG	3ºQ
(Wang et al., 2022)	Motivo: dor e edema	Dor, edema, fístula, eritema e exposição óssea	OPG, TAC	1ºQ

Tabela 6: Resumo da informação exposta nos artigos (parte2).

Autor e Ano	Apresentação/tamanho da lesão	Diagnóstico
(Papadopoulou et al., 2022)	Caso 1: NA Caso 2: radiolúcido na área da lesão Caso 3: OPG: lesão radiolúcida na zona da extração. CBCT: lesão osteolítica	Caso 1: Gengiva hemorrágica, xerostomia e alteração de forma e cor das gengivas Caso 2: estágio 2 MRONJ Caso 3: estágio 2 de MRONJ
(Pundole et al., 2020)	Perda óssea moderada, fratura bilateral, destruição da cortical óssea, envolvimento osteolítico do arco zigomático.	Necrose óssea bilateral mandibular
(Iijima et al., 2020)	Não aplicável	Atraso na cicatrização, inicialmente apresentava alveolite seca
(Kudva, Koshy e Jacob, 2021)	Área esclerótica no local da extração	MRONJ
(Guida et al., 2021)	Alvéolo não cicatrizado	Estádio 2 MRONJ
(Okubo-Sato et al., 2021)	OPG- nenhum achado TAC- Sequestro ósseo com 25mm. RM- densidade medular anormal	Estádio 2 MRONJ
(Ueda et al., 2022)	Fratura patológica	MRONJ
(Wang et al., 2022)	Destruição óssea com osso irregular e limites pouco claros, na zona da cortical a lesão é descontínua	Após exame histopatológico-osteomielite

- Efeitos adversos

Os resultados seguidamente descritos apresentam-se na tabela 7. Em 7 casos os efeitos adversos à toma da medicação apareceram durante a administração dos fármacos, em 3 casos não foi possível retirar a informação se as complicações apareceram após a administração dos fármacos ou se foi durante a mesma como nos outros casos.

Focando agora apenas nos casos clínicos em que o diagnóstico foi de necrose óssea, independentemente de terem sido diagnosticados com MRONJ e ser indicado qual o estágio, apenas em 2 casos não houve uma intervenção prévia que pudesse ser associada à raiz do diagnóstico, nos restantes casos houve intervenção e em 4 destes casos foi uma extração dentária e em 2 casos uma fratura mandibular.

Em 3 dos casos o fármaco era um anticorpo monoclonal (AM) e em outros 3 dos casos era um inibidor da tirosina quinase (TKI), apenas um caso tinha como esquema terapêutico um AM e um TKI. Quanto à ordem de aparecimento da lesão, em casos 4 a lesão surge durante o esquema terapêutico e em 3 dos casos a informação presente no artigo neste tópico é insuficiente não conseguindo afirmar em que período temporal esta lesão surgiu.

Tabela 7: Características gerais dos casos clínicos cujo diagnóstico é necrose óssea.

Autor	Diagnóstico	Motivo	Localização	Fármaco	Aparecimento da lesão
(Papadopoulou et al., 2022)	Caso 2: estágio 2 MRONJ Caso 3: estágio 2 de MRONJ	Caso 2: extração prévia Caso 3: extração prévia	Caso 2: 3ºQ Caso 3: 1ºQ	Caso 2: Pazopanib -TKI Caso 3: Pazopanib -TKI Sunitinib-TKI	Caso 2: Durante a administração dos fármacos Caso3: Durante a administração dos fármacos
(Pundole et al., 2020)	Necrose óssea bilateral mandibular	Fratura mandibular bilateral	4ºQ e 3ºQ	Nivolumab-AM	Durante a administração dos fármacos
(Kudva, Koshy e Jacob, 2021)	MRONJ	Extração prévia	3ºQ	Bevacizumab-A Erolotinib-TKI	Informação reduzida
(Guida et al., 2021)	Estádio 2 MRONJ	Extração prévia	4ºQ	Ipilimumab-AM	Informação reduzida
(Okubo-Sato et al., 2021)	Estádio 2 MRONJ	Sem intervenção prévia	5º sextante	Imatinib-TKI	Informação reduzida
(Ueda et al., 2022)	MRONJ	Sem intervenção prévia	3ºQ	Bevacizumab-AM	Durante a administração dos fármacos

vi. Planos de tratamento

No que confere ao tratamento todos casos tiveram planos de tratamento díspares, tendo semelhanças em alguns pontos. Na tabela 8 pode-se analisar detalhadamente qual o tratamento usado para cada caso.

Nos casos diagnosticados com estágio 2 de MRONJ o plano de tratamento descrito é de antibioterapia e bochechos com clorhexidina a 0.2% duas vezes ao dia, diferem na utilização de analgésicos que só está descrito no caso 3 de Erofilis Papadopoulou e no caso descrito por Agostino Guida. O caso 2 de Erofilis Papadopoulou também inclui no esquema de tratamento aplicação local de óleo de ozono e instruções de higiene oral já o caso 3 deste autor preconiza o uso de bochechos de camomila 2 vezes ao dia em combinação com a clorhexidina como mencionado anteriormente. No caso 2 e no caso registrado por Agostino Guida mencionou-se que, posteriormente aos planos de tratamento executados, ocorreu formação de sequestro ósseo.

O caso apresentado por Makiko Okubo-Sato apesar de ter o mesmo diagnóstico apenas descreve no seu tratamento uma cirurgia do tipo de sequestrectomia e exérese do tórus mandibular que é uma característica anatômica considerada como fator de risco.

Nos casos em que o diagnóstico descrito é necrose óssea ou MRONJ sem mencionar em que estágio se apresentava, o plano tem algumas semelhanças e algumas disparidades aos anteriores tais como: Adarsh Kudva descreve no plano o uso de bochechos de água salina e aplicação de gel de clorhexidina. Xerxes Pundole preconiza a administração de anti-inflamatórios não esteroides e cirurgia do tipo mandibulectomia. Já Nobuhiro Ueda descreve instruções de higiene oral, remoção da prótese e antibioterapia com posterior exérese do sequestro ósseo.

Em relação à suspensão da terapêutica que estavam previamente a realizar em alguns artigos não é mencionada esta questão, mas nos casos de Nobuhiro Ueda e no caso 2 de Erofilis Papadopoulou houve a suspensão, no caso 3 deste último autor já não houve interrupção da terapêutica.

O caso em que o diagnóstico era de hemorragia/alteração gengival e xerostomia o plano foi de prescrição de antifúngicos, que não obtiveram resultados, seguindo-se a suspensão

destes e da sequência terapêutica prévia, e realizou-se destartarização e polimento bem como instruções de higiene oral e bochechos com clorhexidina.

No caso da alveolite seca não houve suspensão da terapêutica, mas houve prescrição de analgésicos e fez-se o aumento da prótese para cobrir a área afetada. No caso da osteomielite o plano foi irrigação com peróxido de hidrogênio, osteotomia, bochechos de clorhexidina e antibioterapia.

Em todos os casos descritos após concretização do plano de tratamento havia melhoria significativa da patologia e não apresentavam sinais nem sintomas de reaparecimento de outra lesão.

Tabela 8: Tratamentos efetuados e momento em que a lesão surge (parte 1).

Autor e Ano	Aparecimento da lesão	Tratamento efetuado
(Papadopoulou <i>et al.</i> , 2022)	<p>Caso 1: Durante a administração dos fármacos</p> <p>Caso 2: Durante a administração dos fármacos</p> <p>Caso3: Durante a administração dos fármacos</p>	<p>Caso 1: Administração de antifúngicos (3 semanas) mas sem resposta que foi descontinuada. Seguiu-se a interrupção do pazaponib.</p> <p>Instruções de higiene oral, uso de escova com cerdas macias, uso de escovilhões e fio dentário, bochecho de clorhexidina a 0.2% 2 vezes ao dia e também uso e colutório de camomila quente.</p> <p>Realização de destartarização e polimento</p> <p>Caso 2:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sem interrupção do pazopanib, aplicação local óleo de O₃ (aplicada 28 vezes na exposição óssea, 10 minutos cada aplicação, durante 8 meses), quando apresentou sintomas/sinais de infecção fez antibioterapia. 2. Bochecho de clorhexidina a 0.2% duas vezes ao dia e instruções de higiene oral 3. 9 meses após estes procedimentos, formou-se um sequestro ósseo que desvaneceu espontaneamente após 2 meses 4. Após 2 meses da esfoliação não havia sinais de necrose <p>Caso3:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Interrupção dos fármacos. 2. Administração de antibióticos caso existissem sinais/sintomas de infecção, analgésicos e bochechos com clorhexidina a 0.2% e camomila 2 vezes ao dia. 3. 4 meses após este plano de tratamento não havia sintomas de lesão e o local estava revestido por mucosa 4. Radiograficamente houve remodelação óssea 5. Após 2 anos não havia sinais ou sintomas de infecção
(Pundole <i>et al.</i> , 2020)	Durante a administração dos fármacos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prescrito prednisolona, reduzindo a dosagem ao longo de 2 semanas 2. Mandibulectomia total seguido de reconstrução 3. Não desenvolveu qualquer efeito adverso posteriormente
(Iijima <i>et al.</i> , 2020)	Durante a administração do fármaco, mas após o término do seu tempo de semi-vida	<ol style="list-style-type: none"> 1. Administração de analgésicos e a sequência de quimioterapia foi continuada conforme programado. 2. 25 dias após as extrações aumento da prótese para proteger o alvéolo 3. 47 dias após as extrações já existia tecido mole a cobrir o alvéolo, mas não completamente 4. 13ª dias após as extrações estava completa a cicatrização

Tabela 9: Tratamentos efetuados e momento em que a lesão surge (parte 2).

Autor e Ano	Aparecimento da lesão	Tratamento efetuado
(Kudva, Koshy e Jacob, 2021)	Informação reduzida	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bochechos com água salina morna e aplicação na área da lesão gel de gluconato de clorhexidina 1% 2. Cicatrização após 1 semana
(Guida <i>et al.</i>, 2021)	Informação reduzida	<ol style="list-style-type: none"> 1. Administração de amoxicilina e metronidazol, bochechos de clorhexidina 0.2%, 2 vezes ao dia e paracetamol caso haja dor durante 6 dias 2. Formação de sequestro ósseo e manteve-se a administração farmacológica durante mais 2 semanas 3. Após este período houve cicatrização completa e a administração foi então cessada.
(Okubo-Sato <i>et al.</i>, 2021)	Informação reduzida	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sequestrectomia e remoção do torús mandibular 2. 2 anos após a cirurgia não havia sinais de necrose
(Ueda <i>et al.</i>, 2022)	Durante a administração dos fármacos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suspensão dos fármacos 2. Instruções de higiene oral e remoção da placa bacteriana e tártaro 3. Remoção da prótese implantosupportada 4. Administração de amoxicilina(1500mg/dia) + ácido clavulâmico (375mg/dia) durante 4 semanas devido a efeitos adversos houve alteração da medicação. 5. Amoxicilina (750mg/dia) e clindamicina (900mg/dia) 6. Depois desta fase de tratamento já havia dor nem exsudado purulento então começou a tomar os fármacos inicialmente suspensos. 7. Formação de sequestro ósseo que foi posteriormente removida e efetuado o desbridamento ósseo. 8. Após OPG revelar regeneração óssea o fármaco amoxicilina e clindamicina foram descontinuados
(Wang <i>et al.</i>, 2022)	Durante a administração dos fármacos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Irrigação com solução salina de peróxido de hidrogênio (3%) 2 vezes ao dia 2. Osteotomia e extração dentária. Toma de cefazolina sódica pentahidratada 2.0g duas vezes ao dia. 3. Bochechos com iodopovidona(1%) 4. Após 1 semana não tinham sinais de infecção e a cicatrização estava em desenvolvimento

III. Discussão

Os artigos incluídos nesta revisão sistemática perfazem o total de 8 artigos que possuem 10 casos clínicos, 6 destes casos clínicos são diagnosticados com MRONJ. Em 2014 foi feito, pela Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais, um ajuste de critérios para se produzir um diagnóstico assertivo de MRONJ, em que se apresentam vários critérios, sendo que pelo menos 2 deles têm de ser cumpridos para haver o diagnóstico desta patologia.

Os critérios são: antecedentes de administração de antiangiogénicos ou antireabsortivos; exposição óssea ou osso não cicatrizado; presença de fístula intra ou extra oral por um período igual ou superior a 8 semanas e ainda sem historial de radioterapia cabeça e pescoço ou presença de metástases no maxilar ou na mandíbula (Brauner *et al.*, 2021; Suryani *et al.*, 2022).

A média de idade de pacientes que apresentam osteonecrose dos maxilares por agentes antiangiogénicos é de 59,7 anos, tendo com idade mais baixa 47 anos e idade mais alta de 79 anos; relativamente ao género o mais prevalente é o género masculino; no que toca à localização é mais frequente na mandíbula pois tem um osso mais compacto e um aporte sanguíneo inferior quando comparado com a maxila; no que compete ao quadrante o lado esquerdo, 3º quadrante, é onde estão descritos mais casos (Caminha *et al.*, 2019).

Nestes tópicos quando comparado aos resultados acima descritos encontrou-se algumas diferenças a nível do género existindo mais casos femininos do que masculinos. Quanto à localização a mandíbula é igualmente a mais encontrada, existindo 3 casos no 3º quadrante, embora haja um caso que é bilateral e um que é no 5º sextante. Já no que se refere à idade o paciente mais velho tem 76 anos e o mais novo é de 52 anos estando dentro dos valores descritos no estudo supramencionado, sendo a média de idade de 58 anos o que está perto dos valores encontrados por outros autores.

Com esta revisão sistemática conseguiu-se identificar algumas complicações associadas à administração de antiangiogénicos, indo ser apresentadas por ordem de complexidade/severidade. Algumas das complicações do uso de anti angiogénicos são a presença de doença periodontal, edema, sangramento gengival, tecidos moles inflamados

e lesão gengival (Caminha *et al.*, 2019). Apesar de no artigo de Erofilis Papadopoulou, o paciente não ser descrito como tendo doença periodontal, apresenta os mesmos sinais clínicos desta doença que são: hemorragia gengival, eritema e edema gengival.

Está descrito na literatura que com as terapias biológicas, onde estão incluídos fármacos antiangiogénicos, pode surgir o aparecimento de xerostomia (Basilio *et al.*, 2021), segundo o caso 1 de Erofilis Papadopoulou o paciente também apresentava esta complicação (Papadopoulou *et al.*, 2022).

A dor pode estar associada a uma prévia intervenção ou ser este o motivo que levou à intervenção ou ser apenas um sinal clínico, em 9 casos descritos anteriormente a sintomatologia dolorosa estava presente, este facto está previsto na literatura como sendo um dos sintomas mais frequentemente associado a estes fármacos (Caminha *et al.*, 2019).

Nos resultados extraídos dos artigos eleitos existe um caso de atraso na cicatrização, que começou por se apresentar como um alvéolo seco com infeção associada, designado por alveolite seca; bem como um caso de osteomielite. Está descrito na literatura que estes fármacos modificam a regeneração e remodelação óssea de forma prejudicial, como também aumentam a suscetibilidade a infeções (Sacco *et al.*, 2022).

Raquel D'Aquino Garcia Caminha descreve alguns sintomas apresentados como parestesia do lábio inferior, limitação na amplitude de abertura da boca e dificuldades mastigatórias (Caminha *et al.*, 2019); apesar de algumas disparidades, também se consegue criar uma comparação com o artigo de Nobuhiro Ueda em que se verificou alteração da oclusão, abertura de boca reduzida e hipoestesia do lábio inferior.

Os fármacos antiangiogénicos possuem um papel negativo na formação óssea na zona peri-implantar, visto que após a colocação de implantes está preconizado que se forme um coágulo e que ocorra a formação de novos vasos sanguíneos para que se proceda à remodelação óssea à volta do implante; como estes fármacos interferem com este processo afetam a osteointegração (Sukumaran *et al.*, 2022). Nobuhiro Ueda apesar de ter descrito como diagnóstico final do seu caso clínico MRONJ, a apresentação clínica que descreveu era a de implantes que na sua área circundante apresentavam osso necrótico (Ueda *et al.*, 2022).

Também está presente em vários dos casos descritos a presença de fístula ou secreção purulenta, este sinal clínico apresenta-se na literatura como uma complicação, tal como se pode comprovar com o artigo Raquel D'Aquino Garcia Caminha de 2019.

A necrose óssea descrita nos casos clínicos acima mencionados, alguns deles tendo sido diagnosticados com MRONJ, é uma das complicações que mais casos apresenta na nossa revisão sistemática, também sendo descrita como a complicação mais registada por Marta Amigo Basilio em 2021.

A exposição óssea é o sinal clínico mais frequente (Caminha *et al.*, 2019), algo que também acontece em 6 dos casos apresentados anteriormente.

Algumas das complicações associadas ao uso de antiangiogénicos são úlceras, necrose dos tecidos moles, avulsão atraumática, aumento ganglionar, nevralgia, necrose nervosa, halitose, mucosite, disgeusia, disfagia, lesões liquenoides, estomatite, lesões aftosas e hiperqueratinocitas, telangiectasias e língua geográfica (Caminha *et al.*, 2019; Basilio *et al.*, 2021; Papadopoulou *et al.*, 2022), apesar de não fazerem parte dos nossos resultados estão descritos na literatura como efeitos adversos.

Raquel D'Aquino Garcia Caminha em 2019 no seu artigo indica que a dosagem, duração e o tipo de agente antiangiogénico influência ao aparecimento da lesão. Não conseguimos comparar este dado visto que entre os nossos casos varia o fármaco apesar de serem da mesma família.

Quando temos um diagnóstico de estágio 2 de MRONJ o protocolo preconizado é realizar um tratamento sintomático, usando antibacterianos, controlo da dor e da infeção e se houver irritação dos tecidos moles efetuar o desbridamento (Basilio *et al.*, 2021).

Em 3 dos casos com diagnóstico de estágio 2 descritos nos artigos eleitos efetuou-se o tratamento mencionado anteriormente, já no caso descrito por Makiko Okubo-Sato, apesar de o diagnóstico ser o mesmo efetuou-se uma intervenção cirúrgica sem uso de antibioterapia ou controlo de dor (Okubo-Sato *et al.*, 2021).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de complicações aquando da toma destes fármacos são tratamentos dentários mais invasivos, isto é, extrações dentárias, manipulação óssea, cirurgias periodontais, cirurgias periapicais, cirurgias e tratamentos endodônticos, colocação de implantes, prótese dentária fixa ou removível devido a

trauma, características anatómicas, infeções dentárias, bruxismo, higiene oral deficitária, doença periodontal e infeção periodontal/periapical ou da restante cavidade oral (Caminha *et al.*, 2019; Kawahara, Kuroshima e Sawase, 2021; Brzak *et al.*, 2023).

Podemos então afirmar que os fatores de risco tem um leque bastante alargado, desde tratamentos mais invasivos como cirurgias de manuseamento de tecidos moles, ou ósseos, a características anatómicas ou a uma baixa eficiência na higiene oral.

Como comprovado nos resultados supramencionados, uma das complicações mais prevalentes foi a MRONJ, a qual pode ser prevenida pelo Médico Dentista. Pode ser evitada através de um rastreio e cuidados preventivos, este rastreio deve ser minucioso, avaliar desde infeções presentes a potenciais infeções, bem como deve descrever a motivação do paciente e todos os achados radiográficos e aspetos clínicos observados (Ruggiero *et al.*, 2014).

Assim sendo, antes do paciente começar o tratamento com agentes antiangiogénicos deve ser avaliado por um Médico Dentista para que se procedam todos os tratamentos que este necessita de forma a que futuramente não ocorram complicações.

Primeiramente deve ser feita uma análise intraoral bem como realização de exames auxiliares de diagnóstico. Quando o paciente possui dentes com um prognóstico reservado, estes devem ser extraídos e todos os tratamentos dentários que necessite devem ser feitos. Deve-se sempre optar por tratamentos mais conservadores, desde intervenções periodontais a ajuste de próteses, tudo deve ser resolvido previamente ao início da terapia (Basilio *et al.*, 2021).

Devemos então avaliar todas as peças dentárias e definir qual o prognóstico que estas têm para que seja feito o tratamento adequado para cada dente e o plano de tratamento final seja realmente o mais conservador, mas que também vá de encontro às necessidades do paciente. Eliminando todos os focos infecciosos presentes e demais problemas ou manifestações antes do início da terapêutica.

As diretrizes atualizadas em 2014 da Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais na área de estudo de tratamento de pacientes com ou em risco de MRONJ vão ser enunciadas para que se possam ter em consideração durante a prática clínica:

- Em alguns casos pode ser necessário adiar o início da terapêutica antiangiogénica, desde que as condições sistémicas gerais assim o permitam, como por exemplo até a cicatrização alveolar pós extracional se encontrar completa, mas esta decisão não cabe apenas ao Médico Dentista tem de ser tomada em conjunto com a equipa que está ao encargo do doente em questão (Ruggiero *et al.*, 2014).
- Deve-se reforçar as instruções de higiene oral, como uso de pastas fluoretadas, bochecho com clorohexidina, escovilhões, fio dentário. E instruir o paciente de modo a que consiga identificar sinais e sintomas (Ruggiero *et al.*, 2014) para que durante a terapêutica, se aparecer algum sinal ou sintoma, consiga ser intervencionado ou controlado o mais breve possível, visto que é algo que o paciente consegue controlar de forma a evitar complicações mais graves.
- De acordo com o historial do paciente deve-se marcar consultas de controlo, para que durante todo o processo se consiga acompanhar o paciente de modo a prevenir patologias orais (Ruggiero *et al.*, 2014). O tempo entre as consultas de controlo terá de ser ajustado consoante a motivação e muitos outros fatores que o paciente apresente.
- Deve-se ter em atenção os planos de tratamento que incluem implantes dentários, pois ainda não existem dados concretos que elucidem quanto ao risco de posterior osteonecrose maxilar (Ruggiero *et al.*, 2014).

Então, tendo em consideração as diretrizes supramencionadas para realizar certos procedimentos durante a terapêutica ou mesmo após o término desta, se se levantarem questões quanto ao risco de realização do tratamento médico-dentário, o Médico Dentista deverá questionar e conferenciar com o Médico que segue o caso, para que sejam discutidas todas as possibilidades de tratamento e abordagens de intervenção para que se salvguarde o interesse do paciente de forma a manter a qualidade de vida, bem como solucionar a patologia sem causar outras complicações. Deve-se estabelecer uma relação de confiança entre o Médico Dentista, o resto da equipa médica e o paciente de forma a que a comunicação seja eficaz.

Conforme conseguimos verificar muitos dos resultados apresentados já estão descritos na literatura. Estes fármacos influenciam a forma como o Médico Dentista deve atuar perante um paciente que está a tomar estes fármacos, bem como o planeamento do plano de tratamento e a execução de certos tratamentos, pois posteriormente podem ter consequências como já foi referido.

Assim sendo o Médico Dentista deve sempre fazer uma colheita de história clínica e médica de todos os pacientes, de forma a conseguir antecipar possíveis complicações e ajustar os tratamentos a cada paciente. Caso o doente apareça no consultório já a realizar este tipo de terapêutica medicamentosa e com uma complicação deve ser feito o diagnóstico diferencial da patologia e se fizer parte das competências do Médico Dentista deve efetuar um plano de tratamento, que posteriormente irá ser discutido com o resto da equipa responsável pelo doente. Se este plano for aprovado pode-se dar início ao que está planeado, caso não seja da competência do Médico Dentista então deve comunicar com a equipa médica para que possa ser observado por alguém da especialidade a que a complicação competir.

Pode-se então responder à questão que foi supramencionada que de facto os antiangiogénicos influenciam os tratamentos médico-dentários. No caso dos tratamentos cirúrgicos, estes devem ser, se possível, evitados visto que existe risco de haver complicações futuramente. As possíveis complicações podem surgir por diversos fatores, desde tratamentos mais complexos a uma higiene oral deficitária ou até devido à própria anatomia (por exemplo a existência de torús mandibular).

Uma das limitações desta revisão sistemática é os fármacos usados, apesar de serem todos antiangiogénicos, serem diferentes fármacos, assim sendo não foi possível comparar a dosagem e o tempo de duração com a consequência ocorrida. Com esta revisão não foi possível concluir se os efeitos adversos ocorrem exclusivamente durante a administração destes fármacos, ou se após a cessação da terapêutica se mantêm no tempo.

São necessários novos estudos no sentido de perceber quanto tempo estes fármacos se mantêm presentes após o término da terapêutica, ou seja, se após cessação terapêutica cessam também as possíveis complicações ou se estas se mantêm no tempo e por quanto tempo. Bem como de que forma a dosagem influencia o grau de severidade dos efeitos adversos.

IV. Conclusão

De acordo com os estudos analisados, os antiangiogénicos influenciam factualmente os tratamentos Médico-Dentários como também, a qualidade de vida dos pacientes que tomam este tipo de terapêutica.

Assim sendo, a colheita da história médica deve ser o mais detalhada e atualizada possível, de forma a agir o mais assertivamente para que o paciente tenha um tratamento ajustado e adequado para o seu caso. Pois não são apenas os tratamentos médico-dentários mais invasivos em conjunto com a terapêutica que podem causar complicações, a própria anatomia pode potenciar o surgimento destas lesões.

Quando os pacientes vão iniciar um tratamento que inclui estes fármacos, deve-se fazer previamente uma consulta para que sejam avaliados todos os fatores que possam causar problemas como: patologias dentárias, periodontais ou outras patologias orais. Procurando também que tudo o que seja passível de ser tratado previamente ocorrer, em conformidade com a patologia e com o prognóstico dentário, e devem ser agendadas consultas de controlo criterioso.

O Médico Dentista em casos que esta terapêutica esteja ou tenha sido prescrita deve evitar realizar tratamentos mais invasivos e adiando-os sempre que possível, salvas exceções em que a relação risco benefício indique que o benefício é muito superior ao risco do ponto de vista da saúde do paciente. Nestes casos deve ser avaliado não só pelo Médico dentista, mas também pelo Médico que efetuou o plano de tratamento, para que os interesses do doente sejam prioritários.

O Médico Dentista e o Médico responsável devem estar sempre disponíveis para que o caso possa ser discutido e conseguir, de forma segura para ambos os planos de tratamento, chegar a um consenso de forma a não causar nenhum efeito adverso ao paciente, e de maneira que a saúde oral consiga também estar garantida.

No que toca ao conhecimento científico destes fármacos, este ainda é bastante reduzido, pois atualmente ainda não se sabe de que forma a dosagem e o tipo de fármaco interferem com complicações futuras. Bem como o tempo de ação que estes fármacos permanecem no organismo após a sua cessação ainda não está claro. Todos estes dados são importantes

para que os Médicos que trabalham com estes pacientes o possam fazer de forma mais segura e mais ajustada àquele paciente. Assim, uma futura investigação clínica padronizada e aprofundada é requerida para viabilizar um futuro mais coerente e seguro a nível de tratamentos com os antiangiogénicos.


V. Bibliografia

- Basilio, M. A. *et al.* (2021). Management of Patients under Treatment with Monoclonal Antibodies and New Biological Therapies, *Applied Sciences*, 11(11).
- Barrette, L.-X. *et al.* (2022). Assessment of clinical guidelines for medication-related osteonecrosis of the jaw: current status and future directions, *Oral Medicine*, 134(6), pp. 717–724.
- Brauner, E. *et al.* (2021). A New Medical Record Proposal to the Prognostic Risk Assessment for MRONJ in Oncologic Patients: «Sapienza Head and Neck Unit» Proposal, *International Journal of Environmental Research & Public Health*, 18(4).
- Brzak, B. L. *et al.* (2023). Osteonecrosis of the Jaw. *Dentistry Journal* 11(23).
- Caminha, R. D. G. *et al.* (2019). Risk profile for antiangiogenic agent-related osteonecrosis of the jaws, *Einstein* 17(3), pp 1-7.
- Folkman, J. (1971). Tumor Angiogenesis: Therapeutic Implications, *The New England Journal of Medicine*, 285(21).
- Fusco, V. *et al.* (2021). A multicenter observational study on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) in advanced cancer and myeloma patients of a cancer network in North-Western Italy, *Journal section: Oral Medicine and Pathology*, 26(4), pp.466–473.
- Graça, B. *et al.* (2004). ANGIOGÊNESE E CANCRO da biopatologia à terapêutica, *Acta Médica Portuguesa* (17), pp76-93.
- Guida, A. *et al.* (2021). New-generation anticancer drugs and medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): Late onset 3 years after ipilimumab endovenous administration with a possible role of target therapy. *Clinical Case Reports*, 9(1), pp. 61–66.
- Hicklin, D. J. e Ellis, L. M. (2005). Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis, *Journal of Clinical Oncology*, 23(5), pp. 1011–1027.
- Iijima, Y. *et al.* (2020). Delayed Healing of Tooth Extraction Sockets with Ramucirumab Use, *Case Reports in Dentistry*, 2020 pp. 1–4.
- Kawahara, M., Kuroshima, S. e Sawase, T. (2021). Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review, *International Journal of Implant Dentistry*, 7(1), pp. 1–12.
- Kerbel, R. S. (2008). Tumor Angiogenesis, *New England Journal of Medicine*, 358(19), pp. 2039–2049.
- Kudva, A., Koshy, J. e Jacob, J. G. (2021). Oral mucosal pseudotumor – Novelty complication in patient undergoing bevacizumab therapy, *Oral Oncology* 122.
- Kurz, H., Burri, P. H., e Djonov, V. G. (2003). Angiogenesis and vascular remodeling by intussusception: From form to function, In *News in Physiological Sciences*, 18(2), pp. 65–70.
- Lopes, F.C. *et al.* (2021). Anti-angiogenic therapy: Current challenges and future perspectives, In *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (7)
- Okubo-Sato, M. *et al.* (2021). Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Spontaneously Occurred in a Patient with Chronic Myelogenous Leukemia Only by Imatinib: A Report of a Rare Case, *Case Reports in Dentistry*, 2021, pp. 1–5.

- Papadopoulou, E. *et al.* (2022). Oral Side Effects in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving the Antiangiogenic Agent Pazopanib—Report of Three Cases. *Dentistry journal* 10(232).
- Pundole, X. *et al.* (2020). Osteonecrosis of the jaw induced by treatment with anti-PD-1 immunotherapy: a case report, *Immunotherapy*, 12(17), pp. 1213–1219.
- Ruggiero, S. L. *et al.* (2014). American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72, pp. 1938–1956.
- Sacco, R. *et al.* (2022). Systematic review of medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in patients undergoing only antiangiogenic drug therapy: surgery or conservative therapy?, *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 60(2), pp. 216–230.
- Silva, T. H. Á. da *et al.* (2007). Agentes antitumorais inibidores da angiogênese-Modelos farmacofóricos para inibidores da integrina $\alpha\beta_3$, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 43(1).
- Sukumaran, P. *et al.* (2022). Systemic medications and implant success: Is there a link? Part three: The effects of antiresorptive and anti-angiogenic agents on the outcome of implant therapy. *Journal of Dental Implants*, 12(2), pp. 78–85.
- Suryani, I. R. *et al.* (2022). Non-antiresorptive drugs associated with the development of medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-analysis, *Clinical Oral Investigations*, 26(3), pp. 2269–2279.
- Toriumi, S., Kobayashi, A. e Uesawa, Y. (2020). Comprehensive Study of the Risk Factors for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Based on the Japanese Adverse Drug Event Report Database, *Pharmaceuticals*, 13(467).
- Ueda, N. *et al.* (2022). Bevacizumab-Associated Implant Presence-Triggered Osteonecrosis: A Case Report and Literature Review, *Journal of Oral Implantology*, 48(4), pp. 325–331.
- Van Hinsbergh, V. W. M., & Koolwijk, P. (2008). Endothelial sprouting and angiogenesis: Matrix metalloproteinases in the lead, In *Cardiovascular Research*, 78(2), pp. 203–212.
- Vafopoulou, P., & Kourti, M. (2022). Anti-angiogenic drugs in cancer therapeutics: A review of the latest preclinical and clinical studies of anti-angiogenic agents with anticancer potential, In *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*, 8.
- Wang, F. *et al.* (2022). *Osimertinib: Another medication related to osteonecrosis of the jaws? A case report and literature review*, *Frontiers in Pharmacology*, 13.

VI. Anexo


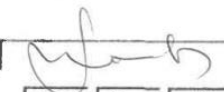
Figura 5: Proposta Sumária de Dissertação/ Trabalho Projeto



2º CICLO – MESTRADO

Ano Letivo 2022 / 2023

PROPOSTA SUMÁRIA DE DISSERTAÇÃO / TRABALHO DE PROJETO

<p>1. PARECER DO COORDENADOR DE CURSO</p> <p><input type="checkbox"/> Projeto adequado à área científica do curso:</p> <p>Orientador proposto: _____</p> <p>Coorientador proposto: _____</p> <p><input type="checkbox"/> Necessidade de adequação do título</p> <p><input type="checkbox"/> Projeto a reformular com vista à sua adequação às linhas temáticas e de investigação</p> <p><input type="checkbox"/> Proposta de trabalho a submeter à Comissão de Ética UFP</p> <p>Justificação:</p> <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">A proposta conforme proposta</p> <p>Assinatura:  _____</p> <p>Data: 09 / 02 / 2023</p>	<p>2. DESPACHO DA DIREÇÃO DA FACULDADE</p> <p style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Ano letivo de 2022/2023</p> <p>Assinatura:  _____</p> <p>Data: 13 / 12 / 23</p> <p>C.C.: _____</p>
<p>3. IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDANTE</p> <p>NOME COMPLETO: Ana Sofia Gomes Meireles NÚMERO: 38134</p> <p>CURSO (Escolher): _____</p> <p>RAMO (Se aplicável): Medicina Dentária</p>	
<p>4. LINHA DE INVESTIGAÇÃO E ORIENTAÇÃO</p> <p>LINHA TEMÁTICA EM QUE SE INSERE O PROJETO: _____</p> <p style="text-align: center; font-size: 0.8em;">(quando aplicável, consultar a lista disponibilizada pela Coordenação de Curso)</p> <p>ORIENTADOR RESPONSÁVEL PELA LINHA TEMÁTICA: _____</p> <p>ORIENTADOR CONTACTADO PREVIAMENTE PELO ESTUDANTE (Não se aplica à FCS): Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/></p>	

Q52-1