

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

ALTERAÇÕES ENDOTELIAIS EM LESÕES DA CAVIDADE ORAL- UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho submetido por

Leonor Diz de Castro Escabelado Gonçalves

para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

outubro de 2024



EGAS MONIZ SCHOOL
of HEALTH & SCIENCE

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
EGAS MONIZ

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

ALTERAÇÕES ENDOTELIAIS EM LESÕES DA CAVIDADE ORAL- UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho submetido por

Leonor Diz de Castro Escabelado Gonçalves

para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

Prof. Doutora Maria Alzira Cavacas

E coorientado por **Mestre Carolina Doroteia**

outubro de 2024

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha querida Avó Lé, sem ti não teria sido possível ter chegado onde cheguei, és o maior exemplo de dedicação, resiliência, rigor, perfeccionismo e brio em tudo o que te propunhas realizar.

Foi contigo que aprendi a nunca desistir, a acreditar sempre que tudo é possível.

Agradecimentos

À minha orientadora, a Prof.^a Doutora Maria Alzira Cavacas expresso o mais sincero agradecimento por toda a disponibilidade, carinho e atenção ao longo deste processo exigente de escrita da tese, bem como ao longo de todo o curso pela forma como sempre soube transmitir o seu conhecimento.

À minha coorientadora, Mestre Carolina Doroteia pela sua disponibilidade e ajuda em tudo na elaboração da tese.

Ao Mestre Paulo Mascarenhas pelo seu conhecimento, disponibilidade e ajuda.

Aos meus pais Carla e Pedro, um agradecimento especial por terem sempre feito um esforço por me dar o melhor que conseguiam a nível de educação. Por me terem ensinado que com dedicação e entrega tudo é possível. Obrigada por sempre me terem apoiado e acreditado que era possível ter chegado onde cheguei.

À minha Avó Lita por sempre acreditar nas minhas capacidades e me apoiar a seguir os meus sonhos.

Ao meu Avô Jorge agradeço o carinho e as palavras sempre doces e confortantes.

Ao meu irmão Pedro, pela amizade e tranquilidade que me tem passado ao longo deste longo percurso.

Ao meu querido namorado, Gonçalo, por ter estado sempre presente em todos os momentos e pela força que me deu nas alturas mais difíceis deste percurso. Obrigada por seres a minha calma e tranquilidade nos momentos mais complicados,

À minha amiga e colega de box Teresa, agradeço pela partilha de tantos momentos vividos na faculdade. Foi contigo que partilhei o meu dia a dia na clínica e foste tu quem estive lá a enfrentar e ultrapassar todos os desafios do percurso. Obrigada pelo que crescemos juntas na Box 43.

À minha amiga Carolina, uma grande amiga que a Egas Moniz me deu, um especial agradecimento por sempre estares ao meu lado nos bons e maus momentos. Obrigada por toda amizade e carinho que sempre tiveste para comigo.

Ao meu melhor amigo de infância, Fred, o teu apoio foi essencial ao longo deste percurso. Obrigada por fazeres parte da minha vida todos os dias e por acreditares sempre que conseguia.

Por fim, quero agradecer ao Instituto Universitário Egas Moniz.

Resumo:

Introdução: Na cavidade oral podem surgir vários tipos de lesões. Por vezes, alterações vasculares podem associar-se a este tipo de lesões. Nesse sentido, é importante distinguir o comportamento das células endoteliais perante as condições patológicas.

Objetivos: Analisar a importância do endotélio e o comportamento das células endoteliais nas lesões da cavidade oral.

Materiais e Métodos: Para a revisão sistemática foi efetuada uma pesquisa através de bases de dados das seguintes plataformas: Embase e Pubmed.

Entre os critérios de inclusão foram considerados os artigos que descrevem lesões na cavidade oral mencionando a sua componente vascular.

O levantamento bibliográfico foi feito sem estabelecer limite temporal.

Resultados: Verificou-se que existe um aumento da vascularização subepitelial em lesões orais como a Leucoplasia. A densidade capilar também está aumentada em pacientes com Líquen plano oral.

Discussão/Conclusões:

As alterações endoteliais são determinantes no desenvolvimento e progressão de lesões orais pré-malignas e malignas. A desregulação da angiogénese, mediada pela sinalização de fatores de crescimento como o VEGF, a mutação de genes supressores tumorais como o p53, e o aumento da densidade microvascular são fenómenos intimamente associados à disfunção endotelial e à progressão tumoral.

Mesmo na ausência de lesões orais, os estudos referem que a mucosa oral dos pacientes com hábitos alcoólicos e tabagismo apresenta uma maior densidade vascular; o predomínio de vasos sanguíneos de pequeno calibre subjacentes à membrana basal parece ser um aspeto ainda mais relevante nestes pacientes. As alterações ocorrem a nível do endotélio e parecem ser mais exuberantes nas lesões da cavidade oral. Atualmente, é evidente que o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e outros fatores produzidos pelo endotélio, bem como alterações à sua expressão normal, vão condicionar e modificar o rumo do comportamento endotelial e, consequentemente, associam-se à progressão e severidade das próprias lesões.

Palavras-Chave: Alterações Endoteliais; Células Endoteliais; Endotélio; Lesões Orais;

Abstract:

Introduction: Various types of lesions can appear in the oral cavity. Sometimes, vascular changes can be associated with this type of injury. In this sense, it is important to distinguish the behavior of endothelial cells under pathological conditions.

Aim: To analyze the importance of endothelium and the behavior of endothelial cells in oral cavity injuries.

Materials and Methods: For the systematic review, a search was carried out through databases on the following platforms: Embase and Pubmed.

Among the inclusion criteria, articles that describe lesions in the oral cavity mentioning their vascular component were considered.

The bibliographic survey was carried out without establishing a time limit.

Results: It was found that there is an increase in subepithelial vascularization in oral lesions, as evidenced in Leukoplakia.

Capillary density is increased in patients with oral lichen planus.

Discussion/Conclusion:

Endothelial changes are decisive in the development and progression of pre-malignant and malignant oral lesions. The dysregulation of angiogenesis, mediated by the signaling of growth factors such as VEGF, the mutation of tumor suppressor genes such as p53, and the increase in microvascular density are phenomena closely associated with endothelial dysfunction and tumor progression.

Even in the absence of oral lesions, studies report that the oral mucosa of patients with alcoholic habits and smoking has greater vascular density; the predominance of small blood vessels underlying the basement membrane seems to be an even more relevant aspect in these patients. The changes occur at the level of the endothelium and appear to be more exuberant in lesions of the oral cavity. Currently, it is evident that vascular endothelial growth factor (VEGF) and other factors produced by the endothelium, as well as changes to its normal expression, will condition and modify the course of endothelial behavior and, consequently, are associated with the progression and severity of injuries themselves.

Keywords: Endothelial Changes; Endothelial Cells; Endothelium; Oral Injuries.

Índice Geral:

1. Introdução

1.1. Sistema vascular e endotélio	13
1.2 Disfunção endotelial	16
1.3 Angiogénese	20
1.4 Lesões orais	22

2. Materiais e Métodos

2.1. Definição da pergunta de investigação	29
2.2. Critérios de seleção de estudos.....	29
2.3. Estratégia de pesquisa sistemática.....	29
2.4. Seleção de estudos	30
2.5. Recolha e processamento de dados	30
2.6. Avaliação do risco de viés	30

3. Resultados

3.1. Seleção de estudos.....	31
3.2. Resultados de seleção de pesquisa: Fluxograma PRISMA	32
3.3. Características dos estudos	33
3.4. Resultados da avaliação do risco de viés.....	37

4. Discussão.....

41

5. Conclusão

45

6. Bibliografia.....

47

Índice de Figuras

Figura 1- Corte transversal representativo da constituição da parede dos vasos sanguíneos. Adaptado de Alberts et al., (2002)

Figura 2- Imagem de MO do endotélio onde são visíveis capilares sanguíneos. Imagem cedida por Maria Alzira Cavacas.

Figura 3 – Representação de endotélio saudável e de endotélio disfuncional. Adaptado de Alexander et al., (2021).

Figura 4 - Fluxograma de acordo com a guideline PRISMA

Figura 5- Summary plot (Rob Vis tool) para análise do enviesamento de casos controle

Figura 6- Traffic light plot (Rob Vis tool) para análise do enviesamento de casos controle

Figura 7- Summary plot (Rob Vis tool) para análise do enviesamento de series de casos

Figura 8- Traffic light plot (Rob Vis tool) para análise do enviesamento de series de casos.

Índice de Tabelas:

Tabela 1- Tabela de evidência dos artigos incluídos na revisão sistemática.

Índice de Abreviaturas:

Ang-1- Angiopoetina -1

ET-1 - Endotelina-1

FGFR - Recetor do fator de crescimento derivado de plaquetas

IL-1 - Interleucina-1

IL-1 β - Interleucina-1 β

LPO - Líquen plano oral

MMPs - Metaloproteinases de matriz

MO- Microscopia ótica

PAF- Pacientes alcoólicos e fumadores

PDGF-Fator de crescimento derivado de plaquetas

ROB - Revised Cochrane risk-of-bias tool

TFG - Fator de crescimento transformador beta

TLRs – Recetores tool-like

TNF- Fator de necrose tumoral

VEGF-Fator de crescimento endotelial vascular

1. Introdução

1.1 Sistema Vascular e Endotélio

O sistema vascular consiste num complexo conjunto de artérias, veias e capilares que desempenha um papel vital na circulação do sangue, permitindo a troca de nutrientes, gases e resíduos entre o sangue e os tecidos. Está envolvido em processos essenciais ao correto funcionamento do organismo, tais como a coagulação sanguínea e manutenção da homeostase (Junqueira et al., 2017).

Na constituição dos vasos sanguíneos fazem parte a túnica íntima, média e adventícia (Junqueira et al., 2017). São revestidos a nível da sua superfície interna por uma única camada de epitélio pavimentoso simples, com origem no mesênquima, designado de endotélio, separada das camadas externas circundantes por uma lâmina basal (Junqueira et al., 2017).

Possuem uma parede espessa e resistente de tecido conjuntivo e diversas camadas de células musculares lisas. As quantidades de tecido conjuntivo e de músculo liso na parede do vaso variam de acordo com o seu diâmetro e função; contudo, o revestimento endotelial está sempre presente. Nos ramos mais finos da árvore vascular – os capilares e os sinusóides – as paredes são constituídas apenas por células endoteliais e uma lâmina basal, juntamente com alguns perícitos dispersos (Junqueira et al., 2017).

Os perícitos são um tipo de células cuja origem é mesenquimal e que têm prolongamentos citoplasmáticos, que envolvem porções de células endoteliais. Após a ocorrência de lesões no tecido, os perícitos diferenciam-se para formar novos vasos sanguíneos e novas células do tecido conjuntivo, participando, deste modo, do processo de reparação dos tecidos (Junqueira et al., 2017).

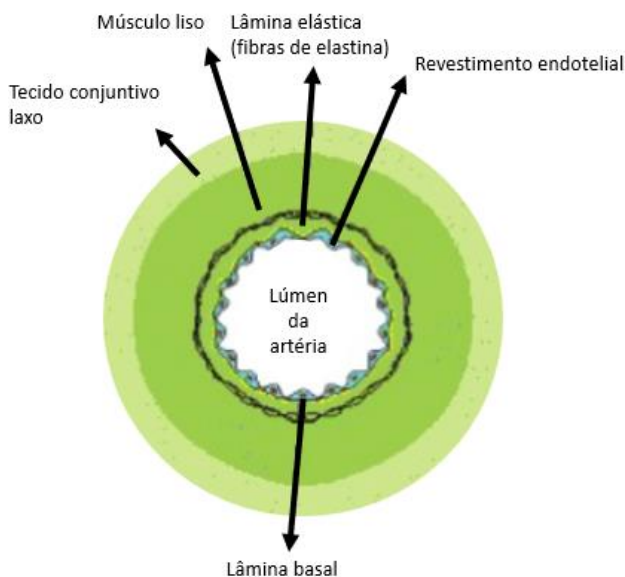


Figura 1- Corte transversal representativo da constituição da parede dos vasos sanguíneos. Adaptado de Alberts, et al., (2002).

Quanto aos capilares, estes podem ser de três tipos, dependendo da continuidade da parede endotelial: contínuo, fenestrado e sinusóide.

O capilar contínuo apresenta uma ausência de fenestras na sua parede. Neste tipo de capilar estão presentes vesículas de pinocitose nas células endoteliais, tanto na superfície apical como na basolateral.

O capilar fenestrado apresenta grandes orifícios ou fenestras nas paredes das células endoteliais.

O capilar sinusóide, pelo seu trajeto tortuoso reduz a velocidade da circulação sanguínea e várias características deste tipo de capilares fazem com que exista uma grande troca de substâncias entre o sangue e os tecidos e a entrada ou saída de células sanguíneas. Este tipo de capilares está presente no fígado e em órgãos hematopoéticos como a medula óssea e o baço (Junqueira et al., 2017).

O endotélio vascular é um tipo especializado de epitélio que funciona como uma espécie de barreira semipermeável interposta entre dois compartimentos do meio interno, o plasma sanguíneo e o líquido intersticial (Junqueira et al., 2017).

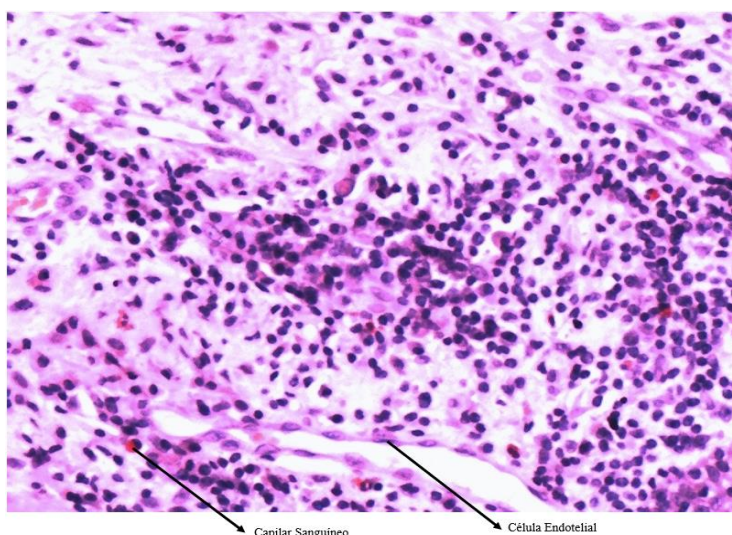


Figura 2 - Na imagem de MO (microscopia ótica) obtida da cavidade oral, observa-se tecido conjuntivo subjacente ao epitélio de revestimento, bem como um capilar sanguíneo onde se observam células endoteliais. Ampliação 10x (Imagem cedida por Maria Alzira Cavacas).

As células endoteliais estão localizadas na interface crítica entre o sangue circulante e os tecidos semi-sólidos. Estas células desempenham um papel essencial na manutenção da função fisiológica sistêmica (Bloom et al., 2022). Consistem na interface antitrombótica mais eficiente e participam na resposta imunitária aos organismos micobacterianos. A superfície de troca predominante, que é a monocamada do endotélio, não é uma barreira de troca passiva, mas sim uma fronteira seletiva e adaptativa. Para além da sua função de barreira, as células endoteliais têm um papel determinante no equilíbrio hemostático trombótico, primeiro pela molécula de superfície heparinoide, e depois como recetores dos componentes da coagulação, do fator de von Willebrand e dos fatores de coagulação do fator VIII (Wautier et al., 2021).

A importância do endotélio na patologia tem vindo a assumir um papel cada vez mais relevante em diversos estudos. É de destacar que muitos dos fatores produzidos pelo endotélio, os fatores endoteliais, têm implicações ao nível da vascularização (Carmeliet., 2005).

Os fatores de crescimento endotelial são proteínas essenciais que regulam o desenvolvimento e a manutenção dos vasos sanguíneos, promovendo a proliferação, migração e sobrevivência das células endoteliais (Carmeliet., 2005).

De entre os principais fatores de crescimento endotelial, destaca-se pela sua importância o VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), FGF (fator de crescimento dos fibroblastos), e o PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas (Carmeliet., 2005).

O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) pode subdividir-se em vários grupos, entre os quais destacamos o subtipo VEGF-A e o subtipo VEGF-B, ambos com importância no processo de angiogénese, uma vez que são conhecidos por estimular a formação de vasos sanguíneos em tumores (Shintani et al., 2004).

O VEGF liga-se a recetores específicos na superfície das células endoteliais como VEGFR-1 e VEGFR-2, ativando uma cascata de sinalização intracelular que leva à formação de novos vasos (Wautier et al., 2021). O acesso do VEGF aos recetores VEGFR-1 e VEGFR-2 induz a alteração de um fenótipo quiescente (adormecido) para um fenótipo ativado angiogénico (Wautier et al., 2021).

O VEGF é um mediador do fenómeno de angiogénese uma vez que, a expressão dos seus recetores é restrita às células endoteliais (Tao et al., 2007).

Este fator é um mitógeno das células endoteliais vasculares, que desempenham um papel essencial nos fenómenos de angiogénese, angiogénese tumoral e metástase sanguínea (Shintani et al., 2004). Induz a proliferação endotelial, migração e especialização em leitos vasculares novos em desenvolvimento (Junqueira et al., 2017).

Durante o desenvolvimento vascular, desempenha função em estados patológicos e fisiológicos, como cicatrização de feridas, artrite reumatoide, entre outros (Tao et al., 2007). Quando temos uma lesão tecidual, existe uma resposta aguda rápida. Neste sentido, os macrófagos e queratinócitos estimulados produzem altos níveis de fatores proangiogénicos como o VEGF (DiPietro, 2016).

O VEGF é expresso tanto por células normais como por células tumorais (Gandolfo et al., 2011).

Verificou-se uma correlação entre a expressão de VEGF-A e VEGF-B e angiogénese tumoral, e ainda se relacionou o nível de VEGF-C e/ou D e o desenvolvimento da disseminação linfática (Shintani et al., 2004).

O FGF estimula a proliferação de células endoteliais e fibroblastos, promovendo a angiogénese e o desenvolvimento de tecidos. Também participa na cicatrização de feridas e regeneração de tecidos (Wautier et al., 2021).

No grupo dos fatores de crescimento de fibroblastos é de realçar, o FGF2 pelo seu papel no processo de angiogénese, através da sua ligação os recetores FGFR e ativação de vias de sinalização que resultam na proliferação e diferenciação celular (Wautier et al., 2021).

O PDGF é outro importante fator de crescimento, este regula a angiogénese principalmente por promover o recrutamento de células de suporte, como pericitos e células musculares lisas, para os novos vasos sanguíneos (Papetti et al., 2002).

O PDGF desempenha um papel essencial na estabilização dos vasos sanguíneos recém-formados, promovendo a maturação dos capilares. Este regula também a proliferação de células endoteliais e de fibroblastos. O PDGF liga-se aos recetores PDGFR, que são expressos nas células de suporte ao redor dos vasos sanguíneos, contribuindo para a organização estrutural dos vasos (Papetti et al., 2002).

As angiopoietinas são outra família de fatores de crescimento endotelial que regulam a angiogénese, especialmente no que diz respeito à estabilização e remodelação dos vasos sanguíneos (Carmeliet et al., 2000).

A angiopoietina 1 promove a maturação dos vasos e estabilização dos vasos, melhorando a integridade da parede vascular (Carmeliet et al., 2000).

A angiopoietina 2, por outro lado, tem um efeito mais destabilizador, facilitando a remodelação dos vasos em resposta a estímulos angiogénicos, como o VEGF (Carmeliet et al., 2000).

O endotélio e o seu comportamento, ganham destaque quando falamos em lesões pré-malignas.

Torna-se da maior importância compreender o papel que o endotélio desempenha no surgimento das lesões, mas também compreender como vai influenciar e condicionar a progressão e desenvolvimento das mesmas.

1.2 Disfunção Endotelial

Como referido, o endotélio vascular atua como uma barreira semipermeável para regular a troca de fluidos, nutrientes e metabólitos, e é crítico para a hemostasia e a saúde vascular (Alexander et al., 2020).

Numa situação considerada fisiológica, o endotélio funciona como uma barreira mecânica entre a parede vascular e o sangue, já numa situação patológica ou de doença, as alterações no comportamento do endotélio vão estar relacionadas com distúrbios vasculares (Junqueira et al., 2017).

As células endoteliais de vasos saudáveis, existem num estado quiescente, mas quando sujeitas a diversos estímulos, tais como estados de doença crónica, condições metabólicas várias, tabagismo, alterações do fluxo sanguíneo interrompem o fenótipo quiescente e levam à disfunção das células epiteliais (Alexander et al., 2020).

As células endoteliais disfuncionais caracterizam-se por apresentarem perda da integridade vascular, aumento de expressão de moléculas de adesão, fenótipo pró-trombótico, produção de citocinas e sobre regulação de moléculas de antígeno leucocitário humano (Alexander et al., 2020).

A disfunção endotelial descreve não um estado patológico único, mas antes múltiplos estados fenotípicos caracterizados por alterações do tônus vascular, da permeabilidade, da inflamação e diferenciação com consequentes alterações das funções homeostáticas do endotélio (Alexander et al., 2020).

A disfunção endotelial, caracteriza-se pela perda das funções normais do endotélio, sendo uma característica comum a várias doenças sistêmicas que também afetam a cavidade oral, como a diabetes mellitus e doenças cardiovasculares (Ray et al., 2023).

Foram avaliados vários fatores associados à inflamação e à doença cardiovascular tais como: TNF α , VEGF-A, IL-6). Inferimos que, os mediadores inflamatórios contribuem para a disfunção endotelial ao romperem a barreira endotelial e também ao se verificar uma diminuição de Ca²⁺. (Rengarajan et al., 2024)

Em muitas doenças é evidente a disfunção endotelial, sendo esta originada por inflamação, morte celular, redução da produção de vasodilatadores e aumento da produção de vasoconstritores, verificando-se também remodelação vascular (Ray et al., 2023).

A disfunção endotelial pode levar a danos nos tecidos em várias doenças inflamatórias e autoimunes, por meio de recetores Toll-like (TLRs). Estes recetores vão ter um papel importante em várias condições relacionadas com a disfunção endotelial tais como, doenças relacionadas com autoimunidade ou até mesmo poderá ter implicações no surgimento de cancro (Deravi et al., 2022).

É essencial compreender este processo como elemento que surge associado a doenças tanto de natureza autoimune, como as próprias lesões inflamatórias (Tao et al., 2007).

Além do VEGF, que é produzido pelas células endoteliais vasculares, importa também compreender o papel de outros marcadores endoteliais específicos.

Podemos destacar como fator de estimulação endotelial as citocinas inflamatórias, entre elas, o fator de necrose tumoral TNF, endotoxinas bacterianas, interleucinas, interferon gama (Ray et al., 2023).

Estas moléculas têm funções tanto na resposta humoral como na resposta celular. (Junqueira et al., 2017).

Um dos marcadores envolvidos no fenómeno de inflamação é o fator de crescimento transformador beta (TGF- β 1), que tem como função atrair fibroblastos, monócitos e macrófagos para o local de inflamação. Este fator está relacionado com a expressão de integrinas de que é exemplo a Interleucina (IL-1), o que por sua vez vai ser essencial nos processos de transdução de sinais inflamatórios (Schultze-Mosgau et al., 2022).

A maioria das citocinas é produzida pelas células do sistema imunitário, embora possam também ser libertadas por células endoteliais e fibroblastos (Junqueira et al., 2017). As células endoteliais participam, assim, ativamente nas respostas imunes e inflamatórias inatas.

A função das células endoteliais é afetada por ativadores exógenos (agentes infecciosos) e gatilhos endógenos, ou seja, moléculas de padrão molecular associadas a danos libertadas por células em stress ou lesadas (Deravi et al., 2022).

É importante compreender este processo como importante elemento que surge associado a doenças tanto de natureza autoimune, como as próprias lesões inflamatórias (Tao et al., 2007).

No endotélio saudável a função e estrutura vascular fisiológica são reguladas através dos efeitos benéficos do óxido nítrico, sulfureto de hidrogénio, e monóxido de carbono, enquanto no endotélio disfuncional há diminuição da produção de óxido nítrico e outros fatores vasodilatadores, resultando numa microcirculação comprometida e em maior suscetibilidade a inflamação crónica e lesões orais (Alexander et al., 2020).

O conceito de disfunção endotelial surge quando se verifica uma alteração nos níveis de óxido nítrico resultantes do seu metabolismo, ou uma diferença significativa entre moléculas relaxantes e constritoras derivadas do endotélio (Ray et al., 2023).

A disfunção endotelial está presente quando a produção ou disponibilidade do óxido nítrico proveniente do endotélio é suspensa, o que faz com que a resposta vasodilatadora seja diminuída levando a endotélio pró-trombótico e pró inflamatório (Ray et al., 2023).

A regulação do tônus vascular é um papel do endotélio, bem como a regulação do stress oxidativo através da produção de mediadores químicos, tais como o óxido nítrico, prostaciclina e a endotelina equilibrando a atividade local da angiotensina II (Ray et al., 2023).

É também possível associar o conceito de disfunção endotelial quando a endotelina-1 (ET-1) e angiotensina fatores relaxantes do endotélio estão presentes, mas não da mesma forma. A síntese do óxido nítrico resultante do metabolismo oxidativo produzido pelo endotélio é de extrema importância para o tônus vascular e atividade vasomotora (Ray et al., 2023).

A ET-1 é um péptido derivado das células endoteliais com ação vasoconstritora, pró-inflamatória e proliferativa. Relaciona-se com a regulação da função vascular e está envolvida na disfunção endotelial pelas interações que tem com o óxido nítrico (Pernow et al., 2012).

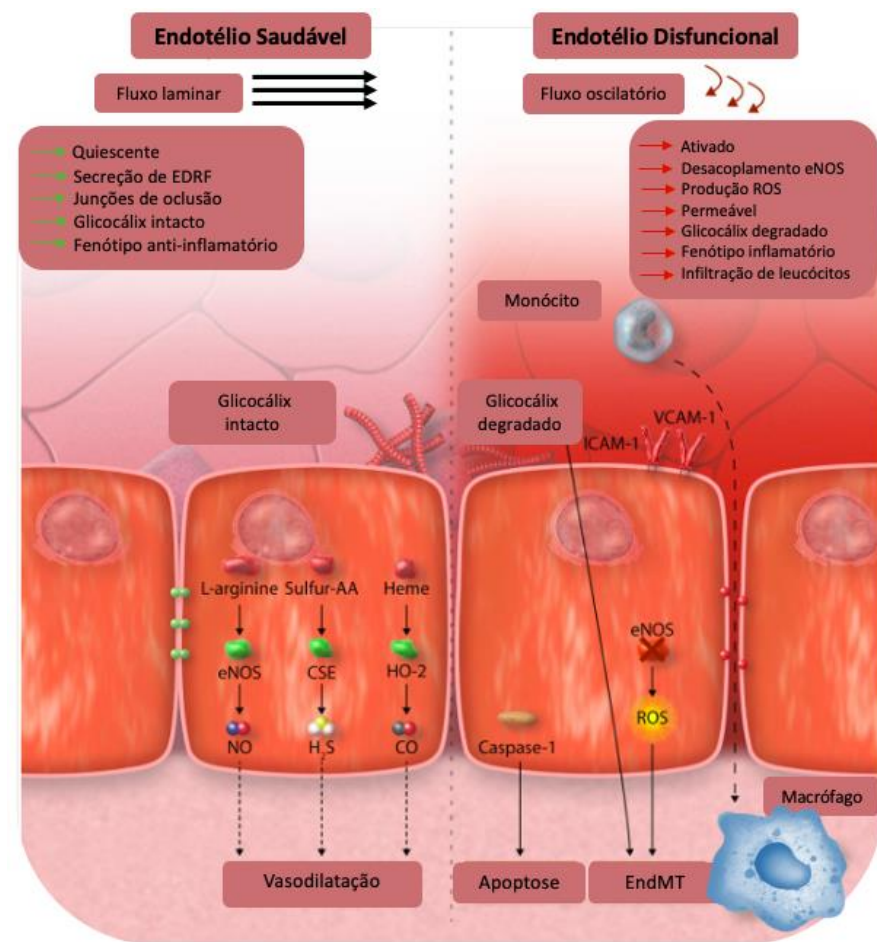


Figura 3 - Comparação entre endotélio saudável e endotélio disfuncional. Comparação do estado de um endotélio saudável, com fluxo laminar e funções anti-inflamatórias, com um endotélio disfuncional caracterizado por fluxo oscilatório, aumento de espécies reativas de oxigénio, degradação do glicocálix e um fenótipo inflamatório. Em condições homeostáticas, o endotélio saudável regula a função e estrutura vascular fisiológica através de múltiplos efeitos benéficos do óxido nítrico (NO), sulfureto de hidrogénio (H₂S) e monóxido de carbono (CO) (direita). O endotélio disfuncional é caracterizado pela diminuição da produção de NO e aumento crónico de espécies reativas de oxigénio (ROS) capazes de sobrecarregar a defesa antioxidante intracelular, levando ao início e à progressão da aterosclerose. AA, aminoácidos; EndMT, transição endotelial-mesenquimal; eNOS, óxido nítrico sintase endotelial. Adaptado de Alexander *et al.*, (2021).

Ao longo dos anos tem sido destacada a importância de vários mediadores imunológicos, tais como o fator de Von Willebrand e o CD31. Estes marcadores imunológicos são utilizados com o objetivo de visualizar a vasculatura. O facto de apresentarem expressões diferentes a nível do endotélio, permitiu recorrer à sua utilização para avaliar a densidade e caracterizar os capilares (Hanahan *et al.*, 1996).

Numa situação patológica, as células endoteliais produzem o fator de Von Willebrand e o fator ativador de plaquetas. A superfície lisa destas células confere-lhes características anticoagulantes e anti trombogénicas (Junqueira *et al.*, 2017).

1.3 Angiogénese

A angiogénese é o processo de formação de vasos sanguíneos a partir de vasos pré-existentes. O crescimento e diferenciação normais dos vasos está dependente deste processo, quando este se verifica de forma defeituosa ou excessiva pode ser responsável pela progressão de muitas doenças humanas (Raica et al., 2009).

A complexidade desse processo reflete-se na regulação mediada por um delicado equilíbrio entre fatores pró e antiangiogénicos (Raica et al., 2009).

A angiogénese envolve várias etapas interligadas, que começam na ativação de células endoteliais dos vasos sanguíneos existentes. O fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) é um dos principais reguladores desse processo. Em condições normais, o VEGF é ativado em resposta à hipóxia tecidual, uma vez que a falta de oxigénio estimula as células a libertarem esse fator, promovendo a proliferação e migração das células endoteliais (Carmeliet et al., 2000).

O processo de angiogénese é dividido em várias fases principais: degradação da matriz extracelular, quando as células endoteliais libertam enzimas, como as metaloproteinases de matriz (MMPs) que degradam a matriz extracelular, facilitando a migração celular (Freitas et al., 2011).

De seguida, temos a proliferação e migração celular, estimuladas por fatores como o VEGF, as células endoteliais migram em direção ao estímulo angiogénico, levando a formação de novos capilares (Freitas et al., 2011).

A maturação e estabilização de novos vasos sanguíneos envolve o recrutamento de células de suporte como os pericitos e células musculares lisas bem como a deposição de nova matriz extracelular (Papetti et al., 2002).

Tanto na angiogénese fisiológica, como na angiogénese tumoral, a formação de novos vasos pode ocorrer quer pelo recrutamento de precursores das células endoteliais, como pela multiplicação de células endoteliais já existentes nos capilares (Bunget et al., 2013)

No que diz respeito, a morfologia vascular verificamos que os vasos sanguíneos apresentam anomalias, como o aumento da densidade vascular, dilatação e hiperpermeabilidade, encontram-se colapsados ou têm cobertura celular perivascular incompleta já no estado hiperplásico ou displásico (Aromando, 2014).

A via Notch é uma importante via de sinalização celular envolvida no processo de angiogénese. Esta via desempenha um papel crucial no controlo de processos como a diferenciação celular, proliferação, apoptose e angiogénese (Phng et al., 2009).

É conservada evolutivamente, encontrada numa ampla gama de organismos multicelulares e é fundamental durante o desenvolvimento embrionário e em processos de manutenção de tecidos em adultos (Phng et al., 2009).

A via Notch é a ativada por recetores transmembranares chamados Notch, os quais existem quatro variantes (Notch 1, Notch2, Notch3, Notch 4). Estes recetores são inicialmente produzidos como uma única cadeia proteica que passa por diversas modificações antes de serem incorporadas na membrana celular (Chong et al., 2010).

A ativação dos recetores Notch ocorre quando proteínas ligantes Delta-like e Jagged, presentes na membrana de uma célula adjacente, se ligam a eles. Após a ativação, do recetor Notch é clivado libertando um fragmento intracelular que migra para o núcleo e regula a transcrição de genes alvo (Chong et al., 2010).

A via Notch é essencial no desenvolvimento embrionário e em doenças como cancro, desempenhando um papel fundamental na modulação da angiogénese (Phng et al., 2009).

A via Notch é uma forma de sinalização ,que está relacionada com o destino celular durante a odontogénese e tumorigénese de algumas neoplasias orais (Chong et al., 2010).

Foi sugerido, através de alguns estudos, que a via de sinalização Notch contribui para o controle da diferenciação de células neoplásicas e inibe a proliferação de células neoplásicas do epitélio odontogénico (Chong et al., 2010).

A angiogénese tumoral difere da vascularização normal pela formação de vasos sanguíneos com alterações morfológicas (Carmeliet et al., 2000).

Quando surgem tumores, os vasos sanguíneos tumorais não apresentam uma configuração de arteríolas, capilares e vénulas da rede vascular. Estes vasos sanguíneos pelo contrário vão exibir um padrão desordenado, são irregulares e com vazamento, são muitas vezes hemorrágicos e tortuosos (Aromando, 2014).

A magnitude do processo de angiogénese, induzida pelo epitélio de mucosa oral normal com lesões potencialmente malignas está relacionada com o grau de agressividade epitelial (Gandolfo et al., 2011)

O desenvolvimento da atividade angiogénica pode ocorrer a qualquer momento do processo neoplásico (López-Blanc et al., 2009).

O consumo de álcool e tabaco pode aumentar a vascularização, possivelmente estimulando células epiteliais a produzir fatores angiogénicos. A capacidade de induzir vascularização foi reconhecida como uma das características mais importantes das células tumorais (López-Blanc et al., 2009)

A regulação do processo de angiogénese depende do equilíbrio entre fatores angiogénicos e antiangiogénicos. Além do VEGF, outros fatores de crescimento como o PDGF e o FGF são importantes na regulação da angiogénese. Estes fatores têm uma ação estimulatória deste processo. Pelo contrário, fatores como trombospondina-1 (TSP1) e angiostatina têm efeito inibitório sobre a angiogénese (Cockerill et al., 1995).

A regulação da angiogénese também está relacionada com a permeabilidade vascular, esta é controlada por moléculas como a angiopoetina-1 (Ang-1), que contribui para a estabilização dos vasos. Alterações neste equilíbrio podem levar a uma angiogénese atípica, associada ao surgimento de diversas patologias (Papetti et al., 2002).

A angiogénese tem um papel essencial na progressão tumoral, sendo uma das etapas chave no processo de malignização (Carmeliet, 2005).

Os tumores sólidos são afetados por um conjunto de alterações metabólicas, que contribuem para promover o crescimento e diferenciação, bem como conduzir a resposta ao tratamento do mesmo (Bianca et al., 2021).

Nestes tumores existe acidez extravascular, a acidose tumoral é causada por baixa perfusão sanguínea, hipóxia e reprogramação do metabolismo energético celular (Bianca et al., 2021).

Os tumores sólidos necessitam de um fornecimento constante de oxigénio e nutrientes para crescerem. Para responder a esta necessidade, os tumores motivam a angiogénese, num processo designado angiogénese tumoral (Carmeliet, 2005).

A angiogénese é um processo biológico fundamental, com diversas aplicações tanto em condições fisiológicas como em situações patológicas. A compreensão pormenorizada dos mecanismos moleculares que regulam a formação de vasos sanguíneos, tem permitido o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras, seja no combate do cancro ou na promoção da regeneração tecidual (Carmeliet, 2005).

1.4 Lesões Orais

No que diz respeito à saúde oral, o endotélio é particularmente relevante nas lesões orais, pois o seu papel na angiogénese, na inflamação e na cicatrização impacta diretamente a progressão e resolução dessas lesões (Carmeliet, 2005).

Lesões orais como úlceras, estomatites e lesões neoplásicas, entre outras, envolvem mudanças no endotélio que podem tanto facilitar a regeneração tecidual quanto perpetuar um estado patológico (Carmeliet, 2005).

Neste capítulo de lesões orais, destacamos o facto de certas anomalias no processo vascular serem um mecanismo central de esclerose. Nos tecidos gengivais, verificou-se que a vascularização se encontra prejudicada em pacientes que apresentam esclerose sistémica. Assim sendo, evidencia-se uma associação clara entre pacientes portadores desta patologia sistémica e as repercussões da mesma em algumas manifestações orais (Ozcelik et al., 2008).

Quando os pacientes têm esclerose sistémica, existem repercussões a nível dos fibroblastos, das células endoteliais e células imunes (Ozcelik et al., 2008).

Verificou-se que o VEGF-A e a expressão de VEGF-C estão numa percentagem mais baixa em pacientes com esclerodermia comparado a pacientes saudáveis e controlo. Os pacientes com esclerodermia, apresentam um número reduzido de capilares gengivais, o que predispõe a doenças periodontais. Neste sentido, importa compreender como se processa a microcirculação dos tecidos gengivais em pacientes que apresentam esclerodermia (Ozcelik et al., 2008).

Existem vários mediadores importantes neste capítulo, entre os quais podemos destacar a expressão de citocinas inflamatórias interleucina 1-beta (IL-1 β), fator de crescimento transformador beta-1(TGF- β 1) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (Schultze-Mosgau et al., 2006).

Durante a regeneração de tecido mole peri-implantar, estão envolvidos mediadores como: TGF- β 1, IL-1 β e VEGF (Schultze-Mosgau et al., 2006).

Os Hemangiomas são um tipo de lesão vascular que se caracteriza pela proliferação abundante de pequenos elementos vasculares. Os pericitos podem contribuir para situações malignas, por meio de invasão perivascular e interações pouco comuns com células endoteliais (Lu et al., 2023).

No processo de angiogénese, e reparo de tecidos vascularizados estão envolvidos os pericitos. Os pericitos são células que circundam células endoteliais, alguns estudos evidenciaram um aumento da expressão dos seus marcadores nos hemangiomas (Lu et al., 2023).

Os Hemangiomas crescem por hiperplasia das células endoteliais, estes devem ser distinguidos de malformações vasculares, uma vez que não são verdadeiras neoplasias, mas defeitos localizados na morfogénese celular (Cawson et al., 1998).

Este tipo de tumor do tecido vascular, ocorre mais comumente na região da cabeça e do pescoço, do que em outras partes do corpo, e a maioria está presente no nascimento ou surge na primeira infância (George et al., 2014).

Do ponto de vista das suas características, os hemangiomas geralmente apresentam cor vermelho-púrpura escura, uma consistência macia, podem ser lisos, planos ou elevados. (Cawson et al., 1998).

As lesões geralmente são sintomáticas, embora o trauma possa dar origem a hemorragia. (Cawson et al., 1998).

Histologicamente, os hemangiomas são divididos em tipos capilares e cavernosos, dependendo dos espaços vasculares, embora os mistos sejam os mais comuns. Os espaços são revestidos por endotélio e contêm hemácias (Cawson et al., 1998).

A Leucoplasia define-se como uma mancha branca , que não pode ser removida da mucosa ou atribuída a qualquer outro processo ou doença específica (Cawson et al., 1998).

Clinicamente, leucoplasias idiopáticas e lesões displásicas não têm nenhuma aparência clínica específica, mas formam placas. A superfície é normalmente irregular, tanto manchas pequenas quanto manchas grandes e irregulares têm a mesma tendência a displasia (Cawson et al., 1998).

Histologicamente, na Leucoplasia existe sempre paraqueratose ou ortoqueratose, ou ambas em áreas distintas. Esta lesão tem geralmente coloração branca, esta coloração branca é-lhe conferida pela presença de queratina. A nível do epitélio pode ser mais fino que o normal (atrófico) ou muito mais espesso que o normal (acantótico) (Cawson et al., 1998).

A taxa de transformação maligna da leucoplasia é relativamente baixa, em torno de 1-2% em cinco anos, mesmo em pessoas fumadoras a grande maioria das leucoplasias não mostra displasia histologicamente (Cawson et al., 1998).

Na Leucoplasia, e em bordos não tumorais adjacentes a carcinomas verificou-se um aumento da expressão de VEGF e na vascularização subepitelial. O aumento da vascularização subepitelial e expressão de VEGF, revelaram alterações potencialmente malignas em lesões da mucosa oral (Gandolfo et al., 2011).

O processo angiogénico induzido pelo epitélio da mucosa oral com lesões possivelmente malignas, está relacionado com o grau de agressividade epitelial (Gandolfo et al., 2011).

Em lesões malignas da cavidade oral, como carcinoma oral de células escamosas, o endotélio desempenha um papel central ao fornecer o suporte vascular necessário para o crescimento tumoral.

A angiogénese tumoral, facilitada por fatores pró -angiogénicos como o VEGF e FGF (fator de crescimento de fibroblastos), cria novos vasos que nutrem o tumor, permitindo a sua expressão eventual disseminação metastática (Carmeliet et al., 2000).

Além disso, a interação entre as células tumorais e o endotélio pode modificar o comportamento das células endoteliais, transformando-as em facilitadoras da progressão tumoral. Essas interações envolvem a libertação de exossomos e outros mediadores bioquímicos pelas células cancerosas, que estimulam a proliferação e migração das células endoteliais, exacerbando a angiogénese (Carmeliet et al., 2000).

A carcinogénese oral é um processo multifatorial que ocorre quando as células epiteliais são afetadas por várias alterações genéticas. Destacamos, como principais fatores associados à etiologia de lesões cancerígenas a ingestão de álcool e tabaco (Bunget A et al., 2016).

O estudo de (López-Blanc et al., 2009) mostrou que variações nas regiões organizadoras do núcleo (AgNOR) e aumento da vascularização subepitelial, têm relação com certos marcadores de cancerização em pacientes que ainda não apresentam lesões malignas. Este estudo usou uma técnica imunohistoquímica que teve como finalidade estabelecer um diagnóstico histopatológico de diferentes doenças orais.

Tal como foi referido anteriormente, por (Bunget et al., 2016) em que destacamos o tabaco como um dos principais fatores etiológicos que pode causar lesões orais, também no estudo de (López-Blanc et al., 2009) tentou-se provar como o tabaco pode estar associado ao possível surgimento de lesões orais.

Foram analisadas amostras de células de pacientes alcoólicos e fumadores e comparadas a células de pacientes não alcoólicos e não fumadores. Foram avaliados vários parâmetros importantes, uns relacionados com o número, volume e formato dos núcleos AgNOR e outros relacionados ao número e diâmetro das secções vasculares (López-Blanc et al., 2009).

A angiogénese induzida por fatores secretados por epitélios em transformação maligna ocorre no início de lesões displásicas e na mucosa oral de pacientes portadores de tumor. Assim, a ausência de inflamação, um aumento na vascularização indicaria um aumento no risco de transformação maligna (López-Blanc et al., 2009).

Atualmente, verifica-se que o surgimento de anomalias vasculares e tumores são comuns na cavidade oral. Tem sido possível relacionar o aparecimento destas alterações na cavidade oral com a angiogénese.

A neoplasia é caracterizada por espaços vasculares cavernosos e zonas de fuso celular sólidas, contendo células epitelioides vacuoladas intercaladas (Ide et al., 2004).

As áreas sólidas são compostas por uma população celular mista de células endoteliais positivas para antígeno relacionado ao fator VIII, CD31 e CD34, pericitos positivos para actina de músculo liso α e fibroblastos positivos para vimentina (Ide et al., 2004).

De acordo com o estudo de (Abbas et al., 2007) existe relação da proteína p53 com o surgimento e progressão de vários tumores. De acordo com este mesmo autor, a angiogénese desempenha uma ação importante na progressão do tumor, agressividade e metástase.

Tanto a angiogénese como a imunorreatividade da proteína p53, aumentaram com a progressão da mucosa oral normal para o carcinoma invasivo, ambos os fatores foram correlacionados entre si, demonstrando que ambos podem desempenhar um papel fundamental na carcinogénese oral (Abbas et al., 2007).

Foi demonstrado, que a carcinogénese está associada à formação de novos vasos, e que tumores precisam de uma rica rede vascular para adquirirem capacidade de metastizar. Assim sendo, tumores com maior densidade vascular mostram uma vantagem de crescimento e progressão mais cedo, do que tumores com um histórico vascular pobre (Ascani et al., 2005).

Relativamente aos tumores, existem evidências de que os vasos sanguíneos se encontram na forma de “mosaico”. A sua parede é parcialmente composta de células endoteliais e células tumorais que são incorporadas durante a neoangiogénese que precede a formação do tumor (Aromando, 2014).

Destacamos, de entre os vários tipos de tumores que encontramos na cavidade oral, o carcinoma espinocelular.

O carcinoma espinocelular oral é a malignidade mais frequente na região da cabeça e do pescoço e é responsável por 90% das neoplasias que afetam a cavidade oral (Bianca et al., 2021).

Como principais fatores que estão relacionados ao seu início e progressão, destacamos alterações genéticas bem como o consumo de álcool e tabaco (Bianca et al., 2021).

Do ponto de vista clínico, apresenta-se comumente como manchas brancas, e também um pequeno crescimento exofítico que de início pode não apresentar ulceração ou eritema, uma pequena úlcera indolor ou uma área de eritroplasia (Soames et al., 2008).

Quando temos ulceração persistente, endurecimento e fixação do tecido afetado a estruturas adjacentes, devemos suspeitar enquanto clínicos de um carcinoma em estado inicial. Este endurecimento é a dureza elástica causada pela invasão do carcinoma, resultando na perda de elasticidade da mucosa e da complacência da mucosa oral. (Soames et al., 2008).

Histologicamente, o carcinoma espinocelular oral pode ser distinguido consoante o seu grau de diferenciação em: bem diferenciado, moderadamente diferenciado e pouco diferenciado.

Em termos histológicos, consideramos um tumor bem diferenciado quando este tem um epitélio neoplásico do tipo escamoso. Este apresenta células espinhosas com uma camada limitante de células basais em redor da periferia (Soames et al., 2008).

A presença de queratina dentro de células infiltrantes é também uma característica destes tumores. Pelo contrário, quando estamos perante tumores pouco diferenciados a queratinização geralmente está ausente (Soames et al., 2008).

Quando o tumor está pouco diferenciado, as células mostram polimorfismo nuclear e celular proeminente (Soames et al., 2008).

Alguns tumores apresentam um termo intermédio de diferenciação e nesses casos dizemos que são moderadamente diferenciados. Isto significa, que têm menos queratinização e mais polimorfismo nuclear e celular e atividade mitótica, no entanto, não são facilmente identificados como escamosos quanto ao seu tipo (Soames et al., 2008).

O carcinoma espinocelular é uma patologia complexa, uma vez que estão presentes não só células cancerígenas geneticamente modificadas, mas também pela natureza do microambiente tumoral (Bianca et al., 2021).

Os carcinomas expressam fatores de angiogénese, como o fator de crescimento endotelial vascular VEGF, que são associados ao prognóstico do paciente. Estes agentes antiangiogénicos podem modular o microambiente tumoral (Vassilakopoulou et al., 2015).

O Líquen Plano é uma patologia inflamatória crônica com patogénese imunológica (Scardina et al., 2007).

Este distúrbio é mediado por células T e é caracterizado por um denso infiltrado linfocitário subepitelial, aumento do número de linfócitos intraepiteliais e degeneração hidrópica dos queratócitos basais (Scardina et al., 2007).

Clinicamente, caracteriza-se pela presença de estrias ou placas brancas, eritema, erosões ou bolhas. Esta condição pode ser subdividida em dois subtipos: lesões atróficas, erosivas com ou sem lesões reticulares e aquelas com apenas lesões reticulares e /ou em placa (Scardina et al., 2007). O líquen plano oral tem uma variedade de apresentações clínicas, incluindo a forma reticular na qual as estrias de Wickman características são vistas (Walsh et al., 1990).

De acordo com as suas características histológicas as lesões dividem-se em três tipos distintos:

Características de lesões brancas: hiperqueratose ou paraqueratose; perfil em dente de serra das cristas da rede; degeneração por liquefação da camada de células basais; células infiltradas linfoplasmocitárias compactadas, em forma de faixa (predominantemente células T), abraçando a junção epitélio mesenquimal. Os linfócitos CD38 predominam em relação ao epitélio (Cawson et al., 1998).

Características de lesões atróficas: grave afinamento e achatamento do epitélio, infiltrado inflamatório subepitelial compacto, em forma de faixa, envolvendo a junção epitélio mesenquimal (Cawson et al., 1998).

Na presença de erosões o tecido conjuntivo encontra-se granuloso coberto de fibrina da lesão. Deste modo, as erosões quando presentes mostram a destruição do epitélio (Cawson et al., 1998).

No que diz respeito ao diagnóstico da patologia referida anteriormente, devemos estar especialmente atentos quando as estrias apresentadas são mal definidas, quando placas estão presentes ou as lesões de qualquer forma são incomuns (Cawson et al., 1998).

De destacar ainda, que de acordo com (Scardina et al., 2007) existe um aumento da densidade capilar, do calibre vascular total e calibre das alças aferentes e eferentes. Foi possível chegar a estas conclusões relativamente ao fenómeno da angiogénese “in vivo”, recorrendo a capilaroscopia.

A angiogénese e a expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) estão associados a diferentes formas de lesões de líquen plano. No líquen plano atrófico-erosivo e reticular a avaliação destes parâmetros teve como objetivo avaliar a densidade dos microvasos (Tao et al., 2007).

No âmbito deste trabalho, destacamos lesões que se manifestam na cavidade oral, e salientamos a componente vascular destas mesmas lesões, identificando quais as alterações endoteliais presentes nas mesmas.

2. Materiais e Métodos

Foram seguidas as recomendações PRISMA para revisões sistemáticas.

2.1 Definição da pergunta de investigação

Para elaboração da pergunta de investigação do presente trabalho, foi utilizada a metodologia PICO:

População: Adultos

Intervenção: Lesões da cavidade Oral

Comparação: Não Aplicável

Resultado (Outcome): Avaliação das alterações endoteliais

2.2 Critérios de Seleção de estudos

Foram considerados critérios de inclusão e exclusão de estudos, de forma a responder à pergunta de investigação proposta.

Critérios de Inclusão

Na presente revisão sistemática foram considerados os artigos que descrevem lesões na cavidade oral que mencionem a componente vascular.

Critérios de Exclusão

Nesta revisão sistemática foi aplicado como critério de exclusão os artigos que não descreveram a componente vascular das lesões.

Foram excluídos os artigos que forem considerados revisões sistemáticas.

2.3. Estratégia de Pesquisa Sistemática

A pesquisa sistemática foi realizada com recurso a duas bases de dados digitais e universais: Embase e Pubmed.

O algoritmo utilizado em ambas as bases de dados foi: (endothelium OR endothelial alterations OR vascular endothelium dysfunction OR vascular alterations) AND (oral lesions OR oral pathology OR oral mucosa alterations OR oral cancer OR oral tumours).

Os operadores booleanos AND e OR foram aplicados nas bases de dados utilizadas, de modo a obter resultados de pesquisa pertinentes de acordo com o objetivo.

2.4 Seleção de Estudos

Após realizada a pesquisa sistemática nas bases de dados eletrônicas obtivemos um número total de referências em que depois de verificado que não existiam artigos duplicados, seguimos então para a leitura do título e do resumo do artigo.

De seguida, foi efetuada uma triagem criteriosa de todos os artigos elegíveis, tendo em conta o título e o resumo. Os artigos que não cumpriram os critérios previamente definidos foram excluídos.

Pelo contrário, os artigos que cumpriram os critérios de inclusão foram revistos e foram excluídos todos os que apresentavam alguns dos critérios de exclusão previamente definidos.

Os restantes artigos foram lidos na íntegra e analisados cuidadosamente de acordo com os critérios e variáveis da tabela da revisão sistemática.

2.5. Recolha e Processamento de Dados

Nos artigos pertencentes a esta revisão sistemática foram manualmente recolhidas e analisadas várias variáveis por alguns investigadores independentes. As variáveis avaliadas foram o tipo de estudo, tipo de lesão oral e se estão presentes ou não alterações endoteliais, e no caso de as mesmas estarem presentes quais são.

2.6 Avaliação do risco viés

A avaliação do risco de viés foi realizada recorrendo-se a um questionário JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross-Sectional Studies.

Esta ferramenta é composta por dez questões para avaliar a qualidade metodológica dos estudos.

Estas questões são também designadas de domínios sendo que temos (D1, D2, D3, D4, D5, D6, D7, D8, D9, D10). Cada um dos domínios contempla uma série de perguntas que podem ser respondidas com “sim”, “não”, “pouco claro” e “não aplicável”.

Estas perguntas devem ser respondidas de forma independente, para que através de cada domínio se consiga obter o risco de viés adequado.

Cada domínio foi classificado com base no seu potencial de enviesamento, definindo-se assim como ROB elevado ou baixo.

A ferramenta de visualização Robvis foi utilizada como forma de representar graficamente os resultados do potencial de enviesamento.

Os resultados obtidos nesta ferramenta foram representados na forma de barras empilhadas (Summary plot) e tabela de dupla entrada (Traffic light plot).

Resultados

3.1 Seleção de Estudos

Nesta revisão sistemática foram identificados 255 artigos nas bases de dados eletrônicas universais anteriormente referidas (Embase n=124 resultados e Pubmed n=131 resultados). Não foram encontrados artigos duplicados.

Após a leitura do título e do resumo, ficamos com 135 resultados (Embase n=69 e Pubmed n=66). Foram excluídos os artigos que não apresentavam os critérios de inclusão definidos anteriormente. Também foram excluídos os artigos que tinham presente algum dos critérios de exclusão definidos anteriormente.

Para leitura integral do texto foram selecionados no (Embase n= 55 resultados e no Pubmed n= 65 resultados).

De seguida, já com menos artigos disponíveis realizou-se a leitura integral dos mesmos para se comprovar de forma mais eficaz, se os mesmos cumpriam os critérios de inclusão e exclusão anteriormente definidos.

Com base nos critérios de inclusão e exclusão que definimos anteriormente, apenas 8 estudos foram incluídos na revisão sistemática.

3.2 Resultados da Seleção de Pesquisa: Fluxograma PRISMA

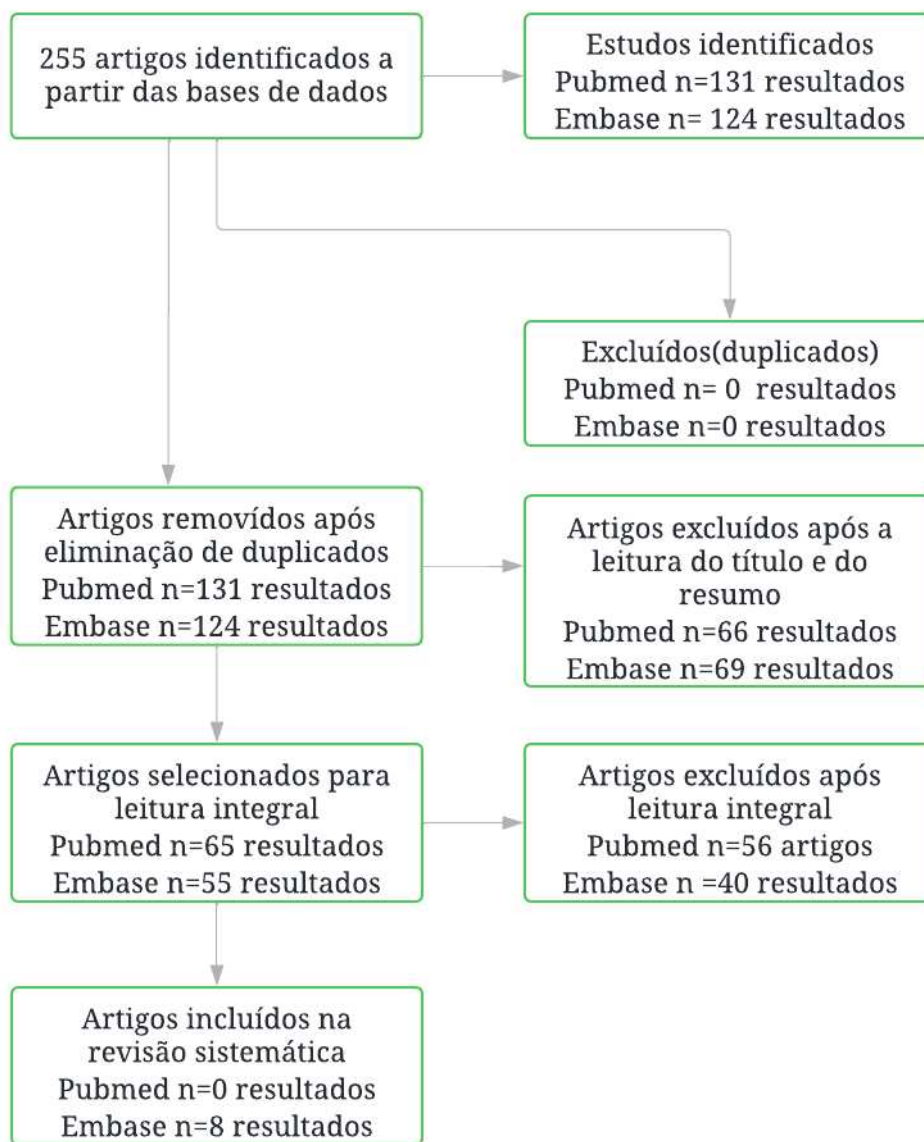


Figura 3 - Fluxograma de acordo com a guideline PRISMA

3.3 Características dos estudos:

Destes oito estudos, sete incluem um grupo controle o único que não inclui é o estudo em que apenas se relatam três casos diferentes de lesões orais em pacientes.

Tabela 1 Tabela de evidência dos artigos incluídos na revisão sistemática

Autor/ Ano (Referência)	Tipo de estudo	Amostra	Tamanho da Amostra	Tipo de Lesão	Alterações Endoteliais	Resultados
(Gandolfo et al.,2011).	Caso controle	Células	n=29 casos Leucoplasia Temos grupos: n=18 displasia n=11 sem displasia n=45 carcinoma de células escamosas n=25 Mucosa oral normal	Leucoplasia	SIM	Verificou-se um aumento na expressão de VEGF e na vascularização subepitelial na leucoplasia e em bordos não tumorais adjacentes a carcinomas. Aumento da vascularização subepitelial e expressão de VEGF revelam alterações potencialmente malignas.
(López-Blanc et al.,2009).	Caso controle	Células	n=55 pacientes alcoólatras e fumadores n= 15 mucosa oral de pacientes não alcoólatras e não fumadores (controle)	Não mencionado nenhuma lesão em específico.	SIM	AgNOR de formato mais irregular em camadas superficiais e suprabasais da mucosa oral de pacientes PAF. As camadas suprabasais também exibiram um número significativamente maior de AgNORs.A mucosa oral normal de PAF exibiu maior densidade vascular, com predominância de vasos sanguíneos de pequeno calibre subjacente à membrana basal.

A seguinte tabela, **Tabela 1**, reúne as características de estudos incluídos nesta revisão sistemática.

Tabela 1 Tabela de evidência dos artigos incluídos na revisão sistemática.

Autor/ Ano (Referência)	Tipo de estudo	Amostra	Tamanho da Amostra	Tipo de Lesão	Alterações Endoteliais	Resultados
(Abbas et al.,2007).	Caso controle	Células	Cortes de tecido: n= 14 Hiperplasia n= 10 Displasia n= 21 carcinoma invasivo de células escamosas	Carcinoma de células escamosas	SIM	Angiogénese demonstrou associação com a progressão do tumor, agressividade e metástase. A angiogénese e imunorreatividade da proteína p53 aumentaram com a progressão da mucosa oral normal para carcinoma invasivo, e ambos os fatores foram diretamente relacionados entre si, sugerindo que desempenham um papel crítico na carcinogénese oral.
(Schultze-Mosgau et al.,2006)	Caso controle	Células	n= 29 pacientes n=12 mucosa peri-implantar regular n=9 mucosa peri-implantar irradiada n=8 (controle)	Carcinoma de células escamosas	SIM	Após a colocação de implantes dentários (grupo 1 em comparação com o grupo 3), foi mostrado um aumento significativo ($P \geq 0.05$) na expressão de TGF- β 1, IL-1 β e VEGF na mucosa peri-implantar. Nenhuma alteração desse padrão distinto foi encontrada.

A seguinte tabela, **Tabela 1**, reúne as características de estudos incluídos nesta revisão sistemática.

Tabela 1 Tabela de evidência dos artigos incluídos na revisão sistemática.

Autor/ Ano (Referência)	Tipo de estudo	Amostra	Tamanho da Amostra	Tipo de Lesão	Alterações Endoteliais	Resultados
(Scardina et al.,2007).	Caso controle	Pacientes	n=40 n= pacientes com líquen plano n= 20 pacientes saudáveis	Líquen Plano	SIM	A densidade capilar e o diâmetro da ansa aferente e eferente foram encontrados aumentados em pacientes com LPO em comparação com controles.
(Tao et al.,2007).	Caso controle	Pacientes	n= 30 pacientes com LPO n=7 pacientes saudáveis	Líquen Plano Oral atrófico-erosivo e reticular	SIM	A angiogênese e a expressão de VEGF relacionadas às lesões de LPO

A seguinte tabela, **Tabela 1**, reúne as características de estudos incluídos nesta revisão sistemática.

Tabela 1 Tabela de evidência dos artigos incluídos na revisão sistemática.

Autor/ Ano (Referência)	Tipo de estudo	Amostra	Tamanho da Amostra	Tipo de Lesão	Alterações Endoteliais	Resultados
(Ide et al.,2004).	Case series	Paciente	Caso 1 n =1 paciente com Hiperplasia Endotelial Papilar Extravascular Caso 2 n= 1 paciente com Hemangioma Caso 3 n = 1 paciente com Hemangioma de células fusiformes	Hiperplasia Endotelial Papilar extravascular Hemangioma Hemangioma de células Fusiformes	SIM	A neoplasia é caracterizada histopatologicamente por espaços vasculares cavernosos e zonas de fuso celular sólidas contendo células epitelioides vacuoladas intercaladas.As áreas sólidas são compostas por uma população celular mista de células endoteliais positivas para antígeno relacionado ao fator VIII, CD31 ou CD34, pericitos positivos para actina de músculo liso α e fibroblastos positivos para vimentina;
(Ozcelik et al.,2008).	Caso controle	Células	Biópsias gengivais	Esclerose Sistêmica	SIM	Pacientes com esclerodermia têm níveis mais altos de infiltrado inflamatório ($P = 0,041$) e densidade de microvasos ($P = 0,003$) nas suas amostras de biópsia gengival. Em contraste, quando comparados com controles, a expressão de VEGF-A e o VEGF-C foi significativamente menor em pacientes com esclerodermia ($P=.033$ e $P=.015$)

3.4 Resultados da avaliação do risco de viés

A ferramenta utilizada para a avaliação do risco de enviesamento foi Revised Cochrane-risk-of-bias tool.

Os resultados estão apresentados de duas formas distintas: um gráfico Summary plot (Figura 2) e também através de uma tabela de dupla entrada no formato Traffic light plot (Figura 3).

Na figura, evidencia-se a avaliação de ROB, representada em percentagem, para cada domínio nos estudos que foram incluídos nesta revisão sistemática.

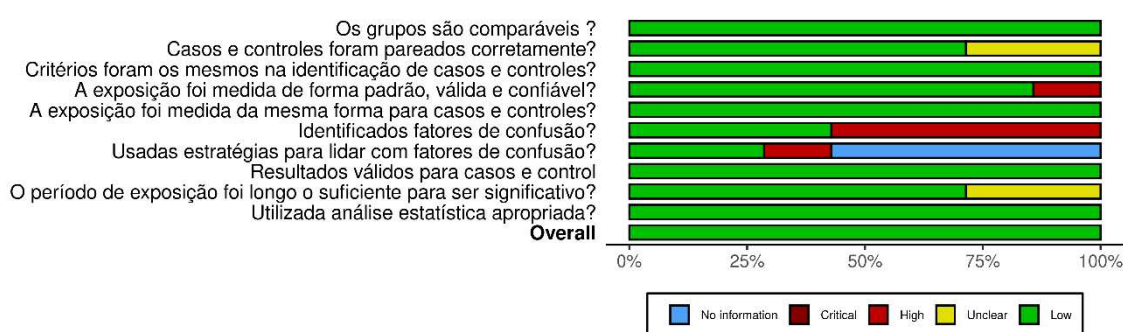


Figura 5 - Summary plot (Rob Vis tool) para análise do enviesamento de casos controle

Na figura apresentada destacamos, um baixo risco de enviesamento para os 7 estudos incluídos, no que diz respeito à possibilidade de comparação entre os grupos (D1); a se os critérios foram os mesmos na identificação de casos e controlos (D3); se a exposição foi medida da mesma forma para casos e controlos (D5); se os resultados são válidos para casos e controlos (D8).

Apenas o estudo conduzido por López-Blanc et al., (2009), revelou alto risco no que diz respeito à forma padronizada com que foi medida a exposição.

A identificação de fatores de confusão presentes nos estudos referidos foi o domínio que mostrou um maior risco de enviesamento (D6).

Os estudos com alto risco de enviesamento no que diz respeito à identificação de fatores de confusão (D6) foram os estudos de Gandolfo et al., (2011), Abbas et al., (2007), Tao et al., (2007), Ozcelik et al., (2008).

No que diz respeito a se os casos e controlos foram pareados corretamente (D2) os estudos de Tao et al., (2007) e Ozcelik et al., (2008) são pouco claros.

No estudo Gandolfo et al., (2011) e no estudo de Schultze-Mosgau et al., (2006) é pouco claro se o tempo de exposição foi longo o suficiente para ser significativo.

Por fim, não foi encontrada informação referente a se foram ou não usadas estratégias para lidar com fatores de confusão (D7), tanto no estudo Gandolfo et al., (2011), Abbas et al., (2007), Tao et al., (2007), Ozcelik et al., (2008).

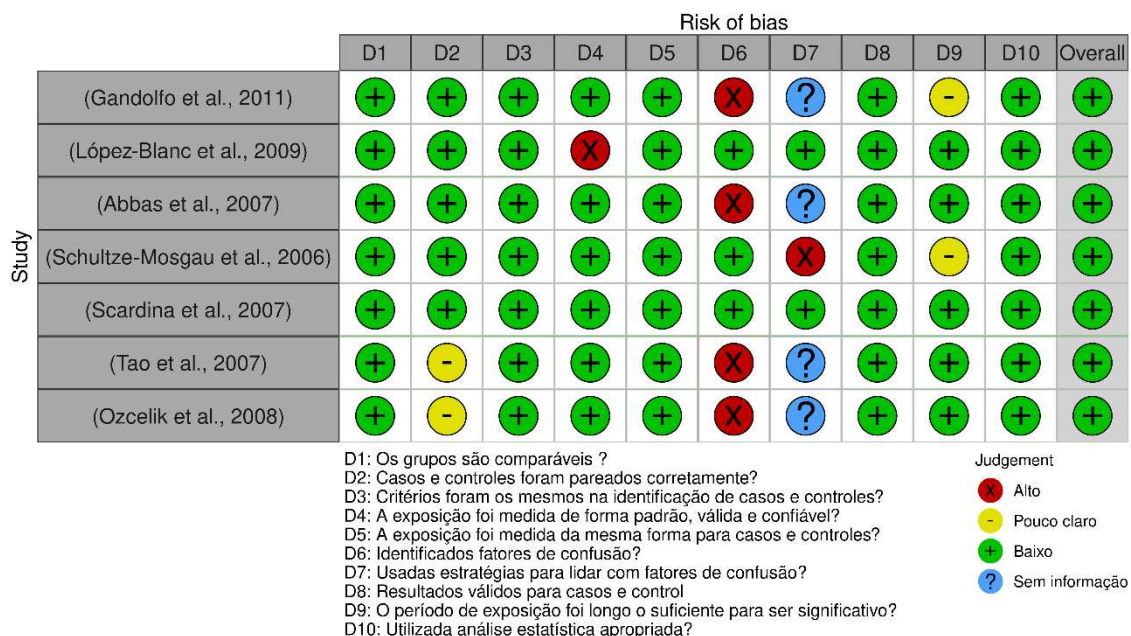


Figura 6 - Traffic light plot (Rob Vis tool) para análise do risco de enviesamento de casos controle.

Na **figura 7**, evidencia-se a avaliação de ROB, representada em percentagem, para cada um dos domínios que foram incluídos na presente revisão sistemática.

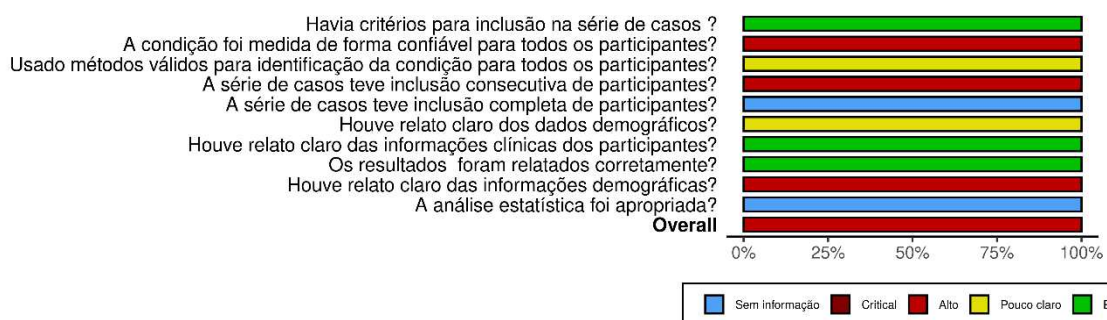


Figura 7- Summary plot (Rob Vis tool) para análise do enviesamento séries de caso.

A figura seguinte mostra a representação gráfica dos sinais em relação ao potencial viés dos estudos incluídos nesta revisão sistemática.

A avaliação da possibilidade de ter havido enviesamento foi medida em dez áreas, apresentadas na primeira linha do gráfico e as legendas correspondentes encontram-se por baixo da figura.



Figura 8 - Traffic light plot (Rob Vis tool) para análise do risco de enviesamento de series de casos.

Na figura apresentada destacamos um baixo risco de enviesamento para o único estudo incluído de Ide et al., (2004) em relação a se havia critérios de inclusão na série de casos domínio (D1)

Na figura apresentada, destacamos um baixo risco de enviesamento no que diz respeito a se houve relato das informações clínicas dos participantes (D7) no único estudo apresentado.

Também para o domínio (D8) que diz respeito a se os resultados foram relatados corretamente para o único estudo aqui incluído.

No que diz respeito a se a condição foi medida de forma confiável para todos os participantes (D2), existe um alto risco de enviesamento neste estudo.

No que se refere a se houve inclusão consecutiva de participantes na série de casos (D4) apresenta alto risco de enviesamento.

Verificou-se também alto risco de enviesamento para o relato das informações demográficas (D9).

No estudo apresentado, foi pouco claro o relato de dados demográficos (D6), é também pouco claro neste estudo se foram usados métodos para a identificação da condição para todos os participantes (D3).

Por fim, no que diz respeito a se este estudo teve inclusão completa de participantes (D5) não encontramos informação disponível.

Também no que diz respeito a se foi utilizada análise estatística apropriada (D10) não existe qualquer informação disponível a esse respeito no estudo apresentado.

Considerando a interpretação dos vários domínios que surgem aqui representados, obtivemos um estudo que apresenta alto risco de viés de Ide et al., (2004).

4. Discussão

Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar as alterações endoteliais em lesões da cavidade oral. A abordagem deste tema é importante visto que, muitas das lesões que surgem na cavidade oral têm a componente vascular envolvida.

Como verificamos, através da tabela de síntese de resultados onde surgem todos os artigos finais incluídos na presente revisão sistemática, em todos os estudos que constam nesta mesma tabela verificamos a presença de alterações endoteliais, e como as mesmas se manifestam em lesões na cavidade oral.

As alterações endoteliais estão presentes em lesões da mucosa oral humana. A componente vascular, ganha destaque e importância no surgimento destas lesões, que se manifestam na cavidade oral.

Verificou-se um aumento na expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), e na vascularização subepitelial tanto na leucoplasia quanto nos bordos não tumorais adjacentes aos carcinomas. Esse aumento foi mais acentuado nos vasos de menor diâmetro. Estes correspondem possivelmente a vasos neoformados, imediatamente subjacentes à membrana basal (vasos sub-basais), na ausência de inflamação (Gandolfo et al., 2011).

O aumento da vascularização subepitelial e expressão de VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), revelou alterações potencialmente malignas em lesões da mucosa oral (Gandolfo et al., 2011).

Na leucoplasia, a atividade angiogénica aumentou com a agressividade das lesões. A densidade vascular subepitelial foi maior em epitélios não invasivos adjacentes a carcinomas, do que em epitélios normais da mucosa e foi ainda maior em carcinomas reais (Gandolfo et al., 2011).

Houve um aumento, significativamente maior na expressão de VEGF e na vascularização subepitelial em leucoplasia com alterações displásicas do que em leucoplasia sem displasia (Gandolfo et al., 2011).

Não foram observadas diferenças entre epitélios adjacentes a carcinomas com e sem displasia (Gandolfo et al., 2011).

Verificou-se diferenças significativas entre pacientes alcoólicos e fumadores e controles na forma de AgNORs nas camadas epiteliais superficiais e suprabasais. As camadas suprabasais exibiram um aumento estatisticamente significativo em número de AgNORs (López-Blanc et al., 2009).

A avaliação quantitativa revelou um aumento global na vascularização nas membranas de pacientes alcoólicos e fumadores.

As variações quantitativas na AgNOR epitelial e vascularização do tecido conjuntivo subjacente são biomarcadores práticos para avaliar mudanças subjacentes ao risco aumentado de cancerização da mucosa oral (López-Blanc et al., 2009).

As alterações endoteliais, surgem relacionadas com o processo de angiogénese. Existe uma associação claramente estabelecida entre a proteína p53 e o papel que a mesma pode desempenhar na carcinogénese oral (Abbas et al., 2007).

A angiogénese e a imunorreatividade da proteína p53 aumentaram com a progressão da mucosa oral normal para carcinoma invasivo, e ambos os fatores foram diretamente relacionados entre si, sugerindo que desempenham um papel crítico na carcinogénese (Abbas et al., 2007).

Este estudo conclui que a proteína p53 está confinada à camada de células basais na mucosa oral normal e no grupo hiperplásico.

A proteína p53 foi expressa no grupo displásico, na camada basal e suprabasal, enquanto, no carcinoma invasivo, foi detetada nas regiões central e periférica. A percentagem de células positivas para a p53 foi avaliada, e diferenças estatisticamente significativas foram encontradas entre mucosa oral normal e displasia grave, entre mucosa oral normal e carcinoma invasivo, e entre displasia leve e grave (Abbas et al., 2007).

A expressão de p53 não mostrou correlação significativa com a classificação do tumor. A angiogénese foi avaliada usando o marcador de células endoteliais fator de von Willebrand (Abbas et al., 2007).

O número e o tamanho dos vasos sanguíneos aumentam do epitélio oral normal para o epitélio displásico, atingindo o máximo no carcinoma invasivo (Abbas et al., 2007).

Nos pacientes que apresentavam líquen plano oral, a densidade capilar e o diâmetro da ansa aferente e eferente foram encontrados aumentados, em comparação com controles (Scardina et al., 2007).

O aumento da densidade dos microvasos favoreceu a proliferação e transformação de epitélios nas lesões (Scardina et al., 2007).

Neste estudo a definição de condição normal ou patológica foi ditada por diferenças no diâmetro ou comprimento do laço, por desordem arquitetónica ou pela presença de anormalidades morfológicas e micro-hemorragias. Foi importante a descoberta de alças características (tortuosas, ramificadas) no grupo de pacientes que apresentavam líquen plano oral, evidenciando-se diferenças significativas em relação ao grupo de controle (Scardina et al., 2007).

Na presença de líquen plano oral os vasos sanguíneos encontram-se dilatados, portanto ocupam um espaço relativamente mais amplo, mas isso não corresponde a um aumento do número de vasos (Scardina et al., 2007).

Este estudo, acrescenta novas informações pertinentes no âmbito da microcirculação em associação com o surgimento de algumas lesões. Destacamos que foi usada uma técnica de investigação barata e não traumática designada de capiloscopia (Scardina et al., 2007).

A videocapilorosopia permite-nos confirmar e avaliar o aumento do diâmetro capilar em pacientes que apresentam líquen plano oral em comparação com controles (Scardina et al., 2007).

A densidade capilar, juntamente com a descoberta das ramificações vasculares e da tortuosidade, são importantes parâmetros de análise que nos permitiram avaliar o processo de angiogénese “in vivo” em pacientes com líquen plano oral. A vasodilatação e revascularização são dois processos que refletem o distúrbio vascular (Scardina et al., 2007).

Foram relacionados parâmetros como densidade, diâmetro, tortuosidade e presença de alças ramificadas, entre as várias formas clínicas de líquen plano oral. No líquen plano oral do tipo atrófico e no líquen plano erosivo verificou-se uma maior densidade. As presenças de um maior número de laços ramificados foram observadas na forma de líquen plano atrófico e em comparação unicamente com a forma de líquen plano reticular (Scardina et al., 2007).

A expressão de citocinas foi detetada no citoplasma de fibroblastos dérmicos e submucosos. Verificou-se um aumento dos níveis de TGF β na mucosa adjacente ao implante em comparação à gengiva nativa (Schultze-Mosgau et al., 2006)

Relativamente ao tecido peri-implantar, o grupo 1 que apresentava uma mucosa peri-implantar regular revelou expressão de TGF- β . Ao mesmo tempo, o tecido peri-implantar no grupo 2 previamente irradiado exibiu valores semelhantes de expressão de TGF- β (Schultze-Mosgau et al., 2006)

A mucosa não tratada não relacionada ao implante exibiu expressão de TGF- β com valores mais baixos. Nenhuma diferença significativa foi visível entre o tecido peri-implantar no grupo 1 e no grupo 2 ($P > .05$) em relação à expressão de TGF- β . No entanto, diferenças significativas ($P < .05$) foram encontradas em ambos os grupos em comparação ao grupo 3 (sem inserção de implante) (Schultze-Mosgau et al., 2006).

Relativamente a expressão IL-1 β , ocorreu uma expressão positiva no grupo 1, que apresentava uma mucosa peri-implantar regular, também o grupo 2 previamente irradiado apresentou uma expressão semelhante. Pelo contrário no grupo 3, em amostras de mucosa não tratada existe a completa ausência de expressão de IL-1 β (Schultze-Mosgau et al., 2006)

No que diz respeito, à expressão do VEGF esta foi examinada no citoplasma dos fibroblastos dérmicos (Schultze-Mosgau et al., 2006).

Foram constatados níveis de VEGF mais elevados dentro da mucosa peri-implantar, valores parecidos foram mostrados para tecido peri-implantar previamente irradiado (Schultze-Mosgau et al., 2006)

Relativamente aos níveis de densidade microvascular e VEGF em todo o grupo com líquen plano oral foram significativamente elevados (P 0,033, P 0,0001, respetivamente) e verificou-se uma correlação positiva entre a densidade microvascular e o VEGF (0,84, $P < 0,0001$). A densidade microvascular no LPO erosivo atrófico foi significativamente superior ao dos controlos ($P < 0,001$) e ao LPO reticular (Ide et al., 2004).

O VEGF em ambos o subgrupo foi significativamente superior (P 0,0001, P 0,008, respetivamente) em comparação com o grupo controlo. Estes resultados indicaram que a angiogénese e a expressão de VEGF estavam intimamente correlacionadas com as diferentes formas clínicas de lesões de LPO, que podem fornecer novos pontos sobre os mecanismos e a estratégia de tratamento do LPO (Ide et al., 2004).

No estudo de Ozcelik et al., 2008), foi comprovado que pacientes com esclerodermia níveis mais altos de infiltrado inflamatório ($P = 0,041$) e densidade de microvasos ($P = 0,003$) em suas amostras de biópsia gengival. Em contraste, quando comparados com controlos, a expressão de VEGF-A e o VEGF-C foi significativamente menor em pacientes com esclerodermia ($P = 0,033$ e $P = 0,015$).

As Hiperplasias e neoplasias benignas dos vasos sanguíneos mostram uma inclinação por ocorrência na cabeça e no pescoço (Ide et al., 2004).

Foram relatados três casos de pacientes em que surgem referidas patologias diferentes.

Temos o relato de uma paciente hiperplasia extravascular papilar, é uma forma peculiar de trombo em organização, geralmente localizada dentro de um vaso. Apenas em situações raras, tem um posicionamento extravascular oral (Ide et al., 2004).

Dispomos ainda da descrição de um caso de um paciente com um hemangioma sinusoidal, que é uma variante invulgar de um Hemangioma cavernoso (Ide et al., 2004).

E por último, temos ainda a apresentação de um caso de um paciente que apresenta um hemangioma de células fusiformes (Ide et al., 2004).

No âmbito destes três casos relatados importa concluir que a neoplasia é caracterizada histopatologicamente por espaços vasculares cavernosos e zonas de fuso celular sólido contendo células epitelioides vacuoladas intercaladas. As áreas sólidas são compostas por uma população celular mista de antígeno relacionado ao fator VII, CD31 e CD34, pericitos positivos para actina de músculo liso e fibroblastos vimentina positivos (Ide et al., 2004).

Os estudos que integram esta revisão sistemática, fazem referência a lesões que surgem na cavidade oral.

Podemos através dos estudos incluídos neste trabalho verificar, que em todos eles se menciona que estão presentes alterações endoteliais. Foi também estabelecido uma relação entre essas alterações a nível do endotélio e fatores específicos do mesmo com lesões que aparecem na cavidade oral. Foi destacado na maioria do estudo, o papel da densidade microvascular em associação com a patologia

5. Conclusões

A presente revisão sistemática investigou as alterações endoteliais associadas a diversas lesões da cavidade oral, revelando a sua importância significativa na patogênese e na evolução clínica dessas condições.

É sabido que o endotélio desempenha um papel fundamental nas lesões orais, atuando tanto na resposta inflamatória inicial, quanto na angiogênese necessária para a cicatrização e regeneração tecidual.

A revisão da literatura evidenciou que a disfunção endotelial não é apenas um marcador de inflamação, mas um fator determinante na progressão de lesões benignas a malignas.

Os resultados obtidos indicam que a angiogênese desempenha um papel crítico na manifestação das lesões orais, com implicações diretas para o diagnóstico e tratamento. As alterações na microcirculação ressaltam a necessidade de uma abordagem multidisciplinar que considere não só a patologia local, mas também a saúde sistêmica do paciente.

Este trabalho sublinha a relevância de monitorizar os marcadores angiogênicos e as alterações endoteliais como potenciais indicadores prognósticos, oferecendo novas perspectivas para intervenções terapêuticas. A identificação precoce de disfunções vasculares pode levar a estratégias mais eficazes na prevenção de doenças orais, promovendo a saúde oral e sistêmica.

Em doenças orais inflamatórias e neoplásicas, a disfunção endotelial pode agravar o curso das lesões, enquanto o controle adequado da função endotelial pode oferecer novas abordagens terapêuticas para promover a cura e controlar o desenvolvimento tumoral.

A heterogeneidade metodológica, e o reduzido número de estudos realizados até ao momento são uma limitação para que se estabeleça uma síntese mais robusta.

Neste sentido, como perspectivas futuras recomenda-se novos ensaios clínicos padronizados em que se utilizem biomarcadores eficazes na deteção de alterações endoteliais com o intuito de antecipar e prever o comportamento das células em lesões pré-malignas.

6. Bibliografia

- Abbas, N. F., El-Sharkawy, S. L., Abbas, E. A., & El-Shaer, M. A. M. (2007). Immunohistochemical study of p53 and angiogenesis in benign and preneoplastic oral lesions and oral squamous cell carcinoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 103(3), 385–390. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.11.008>
- Aishwarya Rengarajan, Goldblatt, H. E., Beebe, D. J., María Virumbrales-Muñoz, & Boeldt, D. S. (2024). Immune cells and inflammatory mediators cause endothelial dysfunction in a vascular microphysiological system. *Lab on a Chip*. <https://doi.org/10.1039/d3lc00824j>
- Alberts, B. (2002). *Molecular Biology of the Cell* (4th ed.). New York, Ny U.A.: Garland Science Taylor & Francis.
- Alexander, Y., Osto, E., Schmidt-Trucksäss, A., Shechter, M., Trifunovic, D., Duncker, D. J., ... Vilahur, G. (2020). Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. *Cardiovascular Research*, 117(1), 29–42. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa085>
- Aromando. (2014). Angiogenesis in potentially malignant lesions and carcinomas during experimental oral carcinogenesis: a preliminary study in the hamster cheek pouch. *Anticancer Research*, 34(11). Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25368237/>
- Ascani, G., Balercia, P., Messi, M., Lupi, L., Goteri, G., Filosa, A., ... Rubini, C. (2005). Angiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *Acta Otorhinolaryngologica Italica : Organo Ufficiale Della Societa Italiana Di Otorinolaringologia E Chirurgia Cervico-Facciale*, 25(1), 13–17. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2639850>
- Bianca, Júlia Silveira Nunes, Silva, Natalia Koerich Laureano, Douglas Rodrigues Gonçalves, Ian Santana Machado, ... Visioli, F. (2021). The role of tumor acidification in aggressiveness, cell dissemination and treatment resistance of oral squamous cell carcinoma. *Life Sciences*, 288, 120163–120163. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120163>
- Bloom, S. I., Islam, M. T., Lesniewski, L. A., & Donato, A. J. (2022). Mechanisms and consequences of endothelial cell senescence. *Nature Reviews Cardiology*. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00739-0>

- Bunget A; Fronie A; Afrem E; Corlan Puşcu D; Manolea H; Dan AR; Coman M; Nimigean VR. (2016). Microscopic aspects of angiogenesis and lymphangiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue Roumaine de Morphologie et Embryologie*, Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24068414/>
- Carmeliet, P. (2005). Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature*, 438(7070), 932–936. <https://doi.org/10.1038/nature04478>
- Carmeliet, P., & Jain, R. K. (2000). Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*, 407(6801), 249–257. <https://doi.org/10.1038/35025220>
- Carneiro, J. (n.d.). *Histologia Básica Texto e Atlas (13 a Edição)*. Brasil: Guanabara Koogan.
- Cawson, R. A., & Odell, E. W. (1998). *Essentials of Oral Pathology and Oral Medicine (SIXTH EDITION)*.
- Chong Huat Siar, Hitoshi Nagatsuka, Kee Seng Chuah, Rosario Santos Rivera, Nakano, K., Kok Han Ng, & Kawakami, T. (2010). Notch4 overexpression in ameloblastoma correlates with the solid/multicystic phenotype. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology*, 110(2), 224–233. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.03.009>
- Cockerill, G. W., Gamble, J. R., & Vadas, M. A. (1995). Angiogenesis: models and modulators. *International Review of Cytology*, 159, 113–160. [https://doi.org/10.1016/s0074-7696\(08\)62106-3](https://doi.org/10.1016/s0074-7696(08)62106-3)
- Daculsi, R., Murielle Rémy-Zolghadri, Maritie Grellier, Conrad, V., Fernandez, P., Reine Bareille, & Bordenave, L. (2007). Signal Transduction and Procoagulant State of Human Cord Blood—Progenitor-Derived Endothelial Cells after Interleukin-1 α Stimulation. *Endothelium*, 14(3), 163–171. <https://doi.org/10.1080/10623320701421602>
- de Oliveira, D. H. I. P., Silveira, É. J. D. da, de Medeiros, A. M. C., Alves, P. M., & Queiroz, L. M. G. (2013). Study of the etiopathogenesis and differential diagnosis of oral vascular lesions by immunoexpression of GLUT-1 and HIF-1 α . *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 43(1), 76–80. <https://doi.org/10.1111/jop.12092>
- Deravi, N., Poudineh, M., Pirzadeh, M., Yavarpour-Bali, H., Mehrabi, H., Erabi, G., ... Rezaei, N. (2022). The Yin and Yang of toll-like receptors in endothelial dysfunction. *International Immunopharmacology*, 108, 108768. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108768>
- DiPietro, L. A. (2016). Angiogenesis and wound repair: when enough is enough. *Journal of Leukocyte Biology*, 100(5), 979–984. <https://doi.org/10.1189/jlb.4mr0316-102r>

- Eleftherios Vairaktaris, Athanasios Yannopoulos, Vassiliou, S., Serefoglou, Z., Antonis Vylliotis, Emeka Nkenke, ... Efstratios Patsouris. (2007). Strong association of interleukin-4 (–590 C/T) polymorphism with increased risk for oral squamous cell carcinoma in Europeans. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology*, 104(6), 796–802. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.12.029>
- Gandolfo, M., Keszler, A., Lanfranchi, H., & Itoiz, M. E. (2011). Increased subepithelial vascularization and VEGF expression reveal potentially malignant changes in human oral mucosa lesions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 111(4), 486–493. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.11.018>
- George, A., Mani, V., & Noufal, A. (2014). Update on the classification of hemangioma. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 18(4), 117. <https://doi.org/10.4103/0973-029x.141321>
- Giuseppe Alessandro Scardina, Picone, V., Cacioppo, A., & Messina, P. (2007). Study of microcirculation in oral lichen planus by video-capillaroscopy. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology*, 103(4), e30–e34. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.10.022>
- Hanahan, D., & Folkman, J. (1996). Patterns and Emerging Mechanisms of the Angiogenic Switch during Tumorigenesis. *Cell*, 86(3), 353–364. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80108-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80108-7)
- Ide, F., Obara, K., Kazuaki Enatsu, Mishima, K., & Saito, I. (2004). Rare vascular proliferations of the oral mucosa. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology*, 97(1), 75–78. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2003.08.030>
- Justiz Vaillant, A. A., Sabir, S., & Jan, A. (2021b). Physiology, Immune Response. Retrieved from PubMed website: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30969623/>
- Karine Cestaro Mesquita, Thinali Sousa Dantas, Silva, Imaculada, M., Paula, A., Lima, R., & Fabrício Bitu Sousa. (2020). Abatacept treatment impairs the cell migration and wound healing of oral ulcers in rats: Role of interleukin (IL)-1 β , -6 and -10 and CD8/CD30 cells. *Life Sciences*, 243, 117243–117243. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117243>
- Kirk, S. L., & Karlik, S. J. (2003). VEGF and vascular changes in chronic neuroinflammation. *Journal of Autoimmunity*, 21(4), 353–363. [https://doi.org/10.1016/s0896-8411\(03\)00139-2](https://doi.org/10.1016/s0896-8411(03)00139-2)
- Kuenen, B. C., Levi, M., Meijers, J. C. M., Kakkar, A. K., van Hinsbergh, V. W. M., Kostense, P. J., ... Hoekman, K. (2002). Analysis of Coagulation Cascade and Endothelial Cell Activation During Inhibition of Vascular Endothelial Growth Factor/Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Pathway in Cancer Patients. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 22(9), 1500–1505. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000030186.66672.36>

- López-Blanc, S. A., Collet, A. M., Gandolfo, M. S., Femopase, F., Hernández, S. L., Tomasi, V. H., ... Itoiz, M. E. (2009). Nucleolar organizer regions (AgNOR) and subepithelial vascularization as field cancerization markers in oral mucosa biopsies of alcoholic and smoking patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 108(5), 747–753. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.06.028>
- Lu, A. Z., Chandra, D., Chandra, S. R., James, A. W., & Hsu, G. C. (2023). Differential pericyte marker expression in craniofacial benign and malignant vascular tumors. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 52(7), 660–665. <https://doi.org/10.1111/jop.13459>
- Maturana-Ramírez A;Espinoza I;Reyes M;Aitken JP;Aguayo F;Hartel S;Rojas-Alcayaga G. (2015). Higher blood vessel density in comparison to the lymphatic vessels in oral squamous cell carcinoma. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 8(10). Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26722595/>
- Ozcelik, O., Haytac, M. C., Ergin, M., Antmen, B., & Seydaoglu, G. (2008b). The immunohistochemical analysis of vascular endothelial growth factors A and C and microvessel density in gingival tissues of systemic sclerosis patients: their possible effects on gingival inflammation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 105(4), 481–485. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.07.021>
- Papetti, M., & Herman, I. M. (2002). Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 282(5), C947–C970. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00389.2001>
- Pathology & Medicine*, 43(1), 76–80. <https://doi.org/10.1111/jop.12092>
- Pernow, J., Shemyakin, A., & Böhm, F. (2012). New perspectives on endothelin-1 in atherosclerosis and diabetes mellitus. *Life Sciences*, 91(13-14), 507–516. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.03.029>
- Phng, L.-K., & Gerhardt, H. (2009). Angiogenesis: A Team Effort Coordinated by Notch. *Developmental Cell*, 16(2), 196–208. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2009.01.015>
- Raica, M., Cimpean, A. M., & Ribatti, D. (2009). Angiogenesis in pre-malignant conditions. *European Journal of Cancer*, 45(11), 1924–1934. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2009.04.007>
- Ray, A., Ch. Maharana, K., Meenakshi, S., & Singh, S. (2023c). Endothelial dysfunction and its relation in different disorders: Recent update. *Health Sciences Review*, 7, 100084. <https://doi.org/10.1016/j.hsr.2023.100084>
- Regezi, J. A., Nickoloff, B. J., & Headington, J. T. (1992). Oral submucosal dendrocytes: factor XIIIa+ and CD34+ dendritic cell populations in normal tissue and fibrovascular lesions. *Journal of Cutaneous Pathology*, 19(5), 398–406. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.1992.tb00612.x>

- Schultze-Mosgau, S., Wehrhan, F., Wichmann, M., Schlegel, K. A., Holst, S., & Thorwarth, M. (2006). Expression of interleukin 1-beta, transforming growth factor beta-1, and vascular endothelial growth factor in soft tissue over the implant before uncovering. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 101(5), 565–571. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.07.037>
- Shintani, S., Li, C., Ishikawa, T., Mihara, M., Nakashiro, K., & Hamakawa, H. (2004). Expression of vascular endothelial growth factor A, B, C, and D in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*, 40(1), 13–20. [https://doi.org/10.1016/s1368-8375\(03\)00127-1](https://doi.org/10.1016/s1368-8375(03)00127-1)
- Soames, J. V., & Southam, J. C. (2008). *Oral pathology*. Oxford: Oxford University Press.
- Tao, X., Huang, Y., Li, R., Qing, R., Ma, L., Rhodus, N. L., & Cheng, B. (2007). Assessment of local angiogenesis and vascular endothelial growth factor in the patients with atrophic-erosive and reticular oral lichen planus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 103(5), 661–669. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.05.023>
- Tosios, K., Koutlas, I. G., & Papanicolaou, S. I. (1994). Intravascular papillary endothelial heperplasia of the oral soft tissues: Report of 18 cases and review of the literature. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 52(12), 1263–1268. [https://doi.org/10.1016/0278-2391\(94\)90048-5](https://doi.org/10.1016/0278-2391(94)90048-5)
- Valéria Souza Freitas, Paulo, P., de, R., Leão Pereira Pinto, & Batista, L. (2011). Mast cells and matrix metalloproteinase 9 expression in actinic cheilitis and lip squamous cell carcinoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, 112(3), 342–348. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.02.032>
- Vassilakopoulou, M., Psyrri, A., & Argiris, A. (2015). Targeting angiogenesis in head and neck cancer. *Oral Oncology*, 51(5), 409–415. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.01.006>
- Walsh, L. J., Savage, N. W., Ishii, T., & Seymour, G. J. (1990). Immunopathogenesis of oral lichen planus. *Journal of Oral Pathology and Medicine*, 19(9), 389–396. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1990.tb00866.x>
- Wang, Y., Chen, W., Huang, Z., Yang, Z., Zhang, B., Wang, J., ... Li, J.-S. (2011). Expression of the membrane-cytoskeletal linker Ezrin in salivary gland adenoid cystic carcinoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 112(1), 96–104. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.02.018>
- Wautier, J.-L., & Wautier, M.-P. (2021). Endothelial Cell Participation in Inflammatory Reaction. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12). <https://doi.org/10.3390/ijms22126341>

Weidner, N. (1998). Tumoural vascularity as a prognostic factor in cancer patients: the evidence continues to grow. *The Journal of Pathology*, 184(2), 119–122. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9896\(199802\)184:2%3C119::AID-PATH17%3E3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9896(199802)184:2%3C119::AID-PATH17%3E3.0.CO;2-D)

Williams, J. K., Carlson, G. W., Cohen, C., Derose, P. B., Hunter, S., & Jurkiewicz, M. J. (1994). Tumor angiogenesis as a prognostic factor in oral cavity tumors. *American Journal of Surgery*, 168(5), 373–380. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(05\)80079-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(05)80079-0)

Woo, V. L., Bhuiya, T., & Kelsch, R. (2006). Assessment of CD43 expression in adenoid cystic carcinomas, polymorphous low-grade adenocarcinomas, and monomorphic adenomas. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 102(4), 495–500. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.08.038>