



Faculdade Integrada de Pernambuco  
Curso de Odontologia

COMPROMETIMENTO DO SISTEMA ESTOMATOGNÁTICO DE PACIENTES EM  
USO CRÔNICO DE AGENTES ANTIRREABSORTIVOS-  
BIFOSFANATOS E DENOSUMAB

Nyedja Tatyane Pereira Alves

Recife  
2016



COMPROMETIMENTO DO SISTEMA ESTOMATOGNÁTICO DE PACIENTES EM  
USO CRÔNICO DE AGENTES ANTIRREABSORTIVOS-  
BIFOSFANATOS E DENOSUMAB

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Faculdade Integrada de Pernambuco, como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Bacharel em Odontologia.

Aluno: Nyedja Tatyane Pereira Alves

Orientador: Michelly Cauás de Queiroz Gatis

Co-orientadores: Ildfonso Antonio Gouveia  
Cavalcanti

Recife  
2016

## DEDICATORIA

Ao meu esposo, Hugo Santos, por toda paciência, pois, não mediu esforços para a realização deste sonho, dedico este trabalho e o meu amor e carinho.

A minha filha, Nauanny Santos, pelo carinho e lindo sorriso, fonte de força e inspiração.

A minha orientadora, Dr<sup>a</sup> Michelly Cauás, sem cuja ajuda, confiança e compreensão esse sonho não teria se realizado, pois sempre dedicou seu precioso tempo para me ajudar. Essa conquista é nossa, Professora, a levarei para sempre em meu coração.

## AGRADECIMENTOS

Como já dizia Anitelli: “Sonho parece verdade quando a gente esquece de acordar”. Hoje, vivo uma realidade que parece um sonho, mas foi preciso muito esforço, determinação, paciência, perseverança, ousadia e maleabilidade para chegar até aqui, e nada disso eu conseguiria sozinha. Eterna gratidão a todos aqueles que colaboraram para que este sonho pudesse ser concretizado.

Grata a Deus pelo dom da vida, pelo amor infinito, pois, sem ele, nada sou. Agradeço a minha mãe, Bernadete Reges, e ao meu pai ,Marcos Antonio ,pelo apoio e incentivo, pois confiaram e mim deram a oportunidade de concretizar mais uma caminhada.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ONM – Osteonecrose Mandibular

## RESUMO

Os agentes anti-reabsortivos possuem a característica de inibir a reabsorção óssea, como exemplo destes compostos tem-se os bifosfanatos e o denosumab os quais têm suas eficácias limitadas pela intolerância renal ou mesmo por efeitos secundários decorrentes do uso contínuo como a osteonecrose dos ossos gnátios. Desta forma este trabalho visou realizar uma revisão de literatura sobre estes agentes antirreabsortivos utilizados na prática médica atual, com uma visão dos principais efeitos que possam comprometer a área de atuação do Cirurgião Dentista. Foi realizado levantamento bibliográfico considerando os artigos indexados nas bases de dados LILACS, SciELO, Medline, Bireme no período de 2005 a 2016 que abordavam o uso de bifosfonato e de denosumab durante um período de cinco a 10 anos. Desta forma conclui-se ,segundo a literatura consultada que o denosumab apresenta, em comparação aos bifosfonatos um menor índice de osteonecrose mandibular ,salvo quando associado a uma outra droga.

## SUMÁRIO

### ARTIGO

1.INTRODUÇÃO .....	09
2.METODOLOGIA.....	10
3.REVISÃO DA LITERATURA.....	10
4.CONCLUSÃO .....	14
5.REFERÊNCIAS.....	14
6.ANEXOS .....	17

## ARTIGO

COMPROMETIMENTO DO SISTEMA ESTOMATOGNÁTICO  
DE PACIENTES EM USO CRÔNICO DE AGENTES  
ANTIRREABSORTIVOS- BIFOSFANATOS E DENOSUMAB  
COMPROMISING STOMATOGNATIC OF PATIENTS IN AGENTS OF CHRONIC  
USE ANTIRREABSORTIVOS BIFOSFANATOS SYSTEM AND DENOSUMAB

Nyedja Tatyane Pereira Alves<sup>1</sup>, Ildfonso Antonio Gouveia Cavalcanti<sup>2</sup>, Michelly  
Cauás de Queiroz Gatis<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Aluna da Graduação do Curso de Odontologia da Faculdade Integrada de Pernambuco, PE, Brasil.

<sup>2,3</sup> Professores do Curso de Odontologia da Faculdade Integrada de Pernambuco, PE, Brasil.

## RESUMO

Os agentes antirreabsortivos possuem a característica de inibir a reabsorção óssea, como exemplo destes compostos tem-se os bifosfanatos e o denosumab os quais têm suas eficácias limitadas pela intolerância renal ou mesmo por efeitos secundários decorrentes do uso contínuo como a osteonecrose dos ossos gnátios. Desta forma este trabalho visou realizar uma revisão de literatura sobre estes agentes antirreabsortivos utilizados na prática médica atual, com uma visão dos principais efeitos que possam comprometer a área de atuação do Cirurgião Dentista. Foi realizado levantamento bibliográfico considerando os artigos indexados nas bases de dados LILACS, SciELO, Medline, Bireme no período de 2005 a 2016 que abordavam o uso de bifosfonato e de denosumab durante um período de cinco a 10 anos. Desta forma conclui-se ,segundo a literatura consultada que o denosumab apresenta, em comparação aos bifosfonatos um menor índice de osteonecrose mandibular ,salvo quando associado a uma outra droga.

**PALAVRAS CHAVES:** Agentes antirreabsortivos, osteonecrose mandibular, Denosumab, Bifosfonato, osteoporose



## ABSTRACT

The antiresorptive agents have the characteristic of inhibiting bone resorption, as an example of these compounds has the bisphosphonates and denosumab which have their efficiency limited by renal intolerance or even side effects of continuous use such as osteonecrosis of the jaw bones. Thus this work aimed to carry out a literature review on these antiresorptive agents used in current medical practice, with a view of the main effects that can compromise the Odontology. Bibliographical survey was carried out considering the articles indexed in the databases LILACS, SciELO, MEDLINE, Bireme the period 2005-2016 that addressed the use of bisphosphonates either denosumab for a period of five to 10 years. Thus it follows, according to the literature that shows denosumab compared to bisphosphonates lower jaw osteonecrosis index, except when associated with another drug.

**KEYWORDS:** Antiresorptive agents, jaw osteonecrosis, Denosumab, Bisphosphonate, osteoporosis

## 1- Introdução

Os agentes antiresorptivos, comumente usados para a osteoporose, atuam favorecendo a melhoria da resistência e prevenindo a perda óssea progressiva, contudo não restabelece a arquitetura trabecular<sup>1</sup>. Como exemplo destes compostos têm-se os bifosfanatos e o denosumab cujas eficácias podem ser limitadas pela intolerância renal ou mesmo por efeitos secundários decorrentes do uso contínuo<sup>2</sup>.

Os bifosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico, apresentam afinidades com o cálcio e inibem a reabsorção óssea, atuando através dos mecanismos antiosteoclásticos e antiangiogênicos.<sup>3</sup> O denosumab é um anticorpo monoclonal completamente humano que, mediado pelos osteoblastos inibe a osteoclastinogênese, resultando assim, na diminuição da reabsorção óssea<sup>1</sup>.

Apesar do conhecimento da farmacodinâmica das drogas e das indicações terapêuticas, a monitoração do paciente deve estar presente devido a complicações secundárias advindas do uso contínuo, como a osteonecrose dos ossos gnátios, fato já bem pontuado com relação ao bifosfonato, contudo ainda em análise para o denosumab por se tratar de um fármaco de uso recente<sup>4</sup>.

Desta forma, este trabalho visa realizar uma revisão de literatura sobre estes principais agentes antirreabsortivos utilizados na prática médica atual, com uma visão dos principais efeitos que possam comprometer a área de atuação do Cirurgião Dentista.

## **2 - Metodologia**

Foi realizada uma pesquisa sobre o comprometimento do sistema estomatognático de pacientes em uso crônico de agentes antirreabsortivos- Bifosfanatos e Denosumab. O levantamento bibliográfico foi realizado por meio de estratégia de busca com base nos termos: agentes antirreabsortivos, osteonecrose mandibular, Denosumab, Bifosfonato, osteoporose. Considerando os artigos indexados nas bases de dados LILACS, SciELO, Medline, Bireme.

Os artigos foram analisados e adotados os critérios de inclusão e exclusão. Dentro dos critérios de inclusão foram considerados os trabalhos do período de 2005 a 2016 que abordavam o uso de bifosfonato e de denosumab durante um período de cinco a 10 anos. Dentro dos critérios de exclusão estavam os artigos que abordassem o uso concomitantemente do bifosfonato e de denosumab.

## **3 - Revisão de Literatura**

Os agentes antirreabsortivos são fármacos que inibem a reabsorção óssea e são utilizados no tratamento da osteoporose, doença caracterizada pela deterioração estrutural do tecido ósseo, resultando em diminuição da resistência e aumento da possibilidade de fratura <sup>5</sup>. Nestes casos, há mais de 40 anos os bifosfonatos vêm sendo indicados e, mais recentemente, o denosumab (anti Rank- ligante), que apresenta eficácia na redução de risco de fraturas vertebral e não vertebral <sup>4,6</sup>.

Os bifosfonatos têm uma grande afinidade com o cálcio ,atuando na inibição da calcificação e da reabsorção, por meio dos mecanismos antiosteoclásticos e antiangiogênicos que, segundo Mycek (2013) ,dividem-se em três gerações de acordo com sua estrutura química, potência e eficácia, onde já na segunda geração apresenta uma redução de 50% das fraturas ósseas<sup>7</sup>.

Os bifosfonatos podem apresentar-se em duas categorias: Os nitrogenados e os não nitrogenados, ambos são internalizados pelos osteoclastos no processo de reabsorção óssea, levando estas células à morte por apoptose. Os não nitrogenados são metabolizados pelos osteoclastos e passam a ser substratos na síntese de análogos citotóxicos da adenosina trifosfato, acarretando a morte celular. Os nitrogenados, depois de reabsorvidos pelos osteoclastos, atuam interrompendo a via do mevalonato, responsável por guiar a síntese de colesterol, aumentando assim, a apoptose dos osteoclastos<sup>8</sup>.

Os bifosfonatos apresentam-se na forma oral e endovenosa. A utilização oral caracteriza-se por sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia e dispepsia<sup>9</sup>. Segundo Bagan *et al.*, (2016) esta apresentação farmacológica pode apresentar uma relação de 1/100 no aparecimento de osteonecrose de mandíbula, atrelado ao efeito acumulativo da droga a partir dos três anos de uso contínuo, já a forma endovenosa, pode evoluir com toxicidade renal e hipocalcemia sintomática<sup>6</sup>.

Diante das possíveis complicações advindas do uso contínuo dos bifosfonatos houve uma queda no consumo e segundo Villa *et al.*, (2015) este declínio pode ser atribuído às preocupações em relação ao tratamento ideal, duração, nível de segurança e os riscos potenciais do uso da droga a longo prazo, pois a utilização por longo período pode gerar acúmulo nos ossos gnátios acarretando complicação como a osteonecrose<sup>10</sup>.

Já o denosumab é um anticorpo completamente humano recombinante monoclonal, membro da família do fator de necrose tumoral, tem como função bloquear a ligação de RANKL (um fator essencial para a diferenciação terminal e ativação de osteoclastos) encontrados na superfície dos osteoclastos, atua inibindo a diferenciação e sobrevivência dos osteoclastos, conseqüentemente resultando em uma diminuição da reabsorção óssea e o aumento da densidade mineral óssea<sup>11</sup>, bem como, não apresenta efeito acumulativo no osso pelo uso contínuo<sup>12</sup>, contudo, há relato de hipocalcemia sintomática principalmente em pacientes com comprometimento renal grave<sup>13,14</sup>.

Os benefícios de denosumab parecem ser maiores do que os seus riscos. Pode ser considerado uma escolha importante no tratamento de mulheres pós-menopausadas com osteoporose, em risco aumentado de fraturas, incluindo pacientes mais velhos que têm dificuldade com a ingestão de bisfosfonato oral e

pacientes que são intolerantes, ou não respondem a outras terapias. Em comparação com os bifosfonatos, denosumab provou ter uma eficácia superior na melhoria da densidade mineral óssea, com a administração subcutânea de 6/6 meses<sup>15</sup>.

Porém, como qualquer fármaco, pode apresentar efeitos secundários como dores nos braços ou nas pernas e dores articulares e, ou, musculares, hipersensibilidade, osteonecrose do maxilar e fraturas não habituais do fêmur e mais raramente celulite<sup>16</sup>. Ao contrário dos bifosfonatos, o denosumab não se acumula no esqueleto e apresenta poucos efeitos colaterais, diferentemente dos tratamentos tradicionais semanais ou mensais, que podem apresentar problemas especialmente para o estômago e esôfago<sup>17</sup>.

## A OSTEONECROSE DOS OSSOS GNÁTIOS ATRELADO AO USO DOS BIFOSFONATOS E DO DENOSUMAB

O primeiro caso de osteonecrose da mandíbula devido ao bifosfonato foi publicado por Marx em 2003<sup>18</sup>, que segundo Poubel *et al.*, (2011) pode ocorrer também de forma espontânea, mas o risco aumenta em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos odontológicos em especial a extração dentária, estando a forma espontânea atrelada a infecções na cavidade oral e a má higiene bucal<sup>19</sup>.

Satisfatoriamente o ano de 2006 foi de suma importância para o estudo da osteonecrose atrelada ao uso de agentes antirreabortivos, a *American Dental Association* considerou alguns sinais e sintomas que caracterizavam a apresentação clínica, como a dor, o edema dos tecidos moles, infecção, mobilidade dentária, supuração e exposição óssea. No mesmo período estudos realizados na Austrália e Nova Zelândia sugeriram uma definição de ONM - "Área de exposição óssea que persiste por mais de 6 semanas." <sup>20</sup>

Podendo apresentar-se em 3 estágios.<sup>21</sup>

- Estagio 1: osso necrótico exposto assintomático
- Estagio 2: osso necrótico exposto associado a dor e infecção
- Estagio 3: osso necrótico exposto associado a dor infecção, fratura patológica fístula extra oral ou osteólise estendendo ao bordo inferior da mandíbula.

O *American College of Rheumatology* relatou que ONM manifesta-se tipicamente como uma lesão intra-oral com a exposição de osso branco-amarelado, algumas vezes associada com a presença de uma fístula intra e ou extra-oral. E a Associação Americana de Endodontistas considerou pacientes com ONM que apresentassem pelo menos uma das seguintes características: ulceração da mucosa com a exposição de osso na parte superior da maxila ou mandíbula, dor ou edema, infecção e supuração ou alterações sensoriais.<sup>18</sup>

Contudo foi em 2007 com a Associação Americana de Cirurgiões Oraís e Maxilofaciais, no documento sobre osteonecrose relacionada a bifosfonato dos maxilares, que a definiu como uma exposição do osso necrosado na região maxilo-facial persistindo por mais de 8 semanas, em pacientes com a terapia de bifosfonatos atual ou passado e sem antecedentes de radioterapia da região maxilar<sup>21</sup>. Segundo Brozoki *et al.*, (2012) apresenta uma maior incidência na mandíbula do que na maxila, devido a sua estrutura óssea corticalizada e de difícil vascularização<sup>20</sup>. Pode apresentar-se em três estágios: o primeiro com osso necrótico exposto e assintomático, sequencialmente com osso necrótico exposto associado a dor e infecção e por fim exposição de osso necrótico associado a dor, infecção, fratura patológica, fístula extra oral e, ou, osteólise estendendo-se ao bordo inferior da mandíbula<sup>22</sup>.

Assim devido aos efeitos adversos relacionados ao uso dos bifosfonatos tem a descoberta do Denosumab<sup>23</sup>, que embora tenha uma menor probabilidade de toxicidade renal, tem sido objeto de debate devido a sua associação com o desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula<sup>24</sup>.

Pedro *et al.*,(2012) relataram o primeiro caso de ONM com denosumab em um paciente de 73 anos fazendo uso de 120mg, a cada quatro semanas, sem associação do bifosfonato ou irradiação, durante dois anos. Após este período foi submetido a exodontia do segundo molar inferior direito evoluindo com dor severa e atraso na cicatrização pós cirúrgica<sup>7</sup>. Tilman *et al.*, (2013) relataram o caso de uma mulher de 75 anos, que desenvolveu ONM, após a primeira administração de denosumab, relatou que fez uso de bifosfonato por um período de três anos. Assim ,após dois meses do uso do denosumab apresentou o desenvolvimento de ONM do lado direito da mandíbula sendo necessário desbridamento cirúrgico e antibioticoterapia<sup>25</sup>.

Em 2014 , Halloran relatou o caso de um paciente com ONM na vigência do uso de denosumab e prednisona, sabendo que os efeitos adversos dos glicocorticóides sobre o esqueleto são causados por ações diretas em osteócitos, conhecidos por inibir diretamente a função dos osteoblastos e também promover diretamente reabsorção óssea, causando assim a ONM com o uso combinado com o denosumab<sup>23</sup>.

## TRATAMENTO PARA A OSTEONECROSE MANDIBULAR

O tratamento da osteonecrose dependerá do estágio diagnosticado e das condições sistêmicas do paciente, podendo ser conservador ou cirúrgico. O conservador é feito através de antibioticoterapia, câmara hiperbárica, já o cirúrgico é realizado através de curetagem e em estágios mais avançados, ressecção do osso onde mostrou um tratamento eficiente e seguro , principalmente em casos mais avançados (Estagio3) onde a antibioticoterapia e oxigenoterapia não surtiram efeitos prévios. <sup>26</sup>

## 4 - Conclusão

Assim, conclui-se segundo a literatura consultada que o denosumab apresenta, em comparação aos bifosfonatos um menor índice de osteonecrose mandibular, salvo quando associado a uma outra droga.

## 5 - Referências Bibliograficas

1. Recker RR, Armas L .The effect of antiresorptives on bone quality Clin Orthop Relat Res.2011;469(8):2207-14.
2. Choi HJ. New Antiresorptive Therapies for Postmenopausal Osteoporosis Department of Family Medicine, Eulji University School of Medicine, Daejeon, Korea. J Menopausal Med. 2015;21:1-11.
3. Nunes V, Lopes B, Xisto R, Lordani F, Alves JL, Rocha R, Machado W, Borges LC, Oliveira S . Use of bisphosphonates in patients with cancer and

- its association with osteonecrosis of the maxillary bones – a literature review. *R. Periodontia*. 2010; 20(3):20-7.
4. Russell RG. Pharmacological diversity among drugs that inhibit bone. *Curr.Opin.Pharmacol*.2015;22:115-30.
  5. Karlsson L; Lundkvist J; Psachoulia E; Intorcica M; Ström O. Persistence with denosumab and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a retrospective, observational study, and a meta analysis.*Osteoporos Int*. 2015;26(10):24:01-11.
  6. Bagan J, Peydro A, Calvo J, Leopoldo M, Jim Y, Bagan EL. Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonates and denosumab in osteoporosis. *Oral Diseases*. 2016;22(4):324-9.
  7. López RGF, X Flores AMA, Serrano SNV, Osteonecrosis mandibular asociada a bifosfonatos. Presentación de caso clínico *Revista odontológica*. vol17. *Revista Odontológica Mexicana*. 2013; 17 (1): 47-50.
  8. Rodrigo BI, Lordani XF, Rocha JAR, Machado W, Oliveira LCBS: Use of bisphosphonates in patients with cancer and its association with osteonecrosis of the maxillary bones – a literature review setembro. *Periodontia*.2010;20(3):20-27.
  9. Khajuria, Rema DK, Razdan R, Mahapatra DR: Medicamentos para o tratamento da osteoporose: revisão vol.51 no.4 São Paulo July/Aug. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(4):365-82.
  10. Villa JC, Gianakos A, Lane JM. Bisphosphonate Treatment in Osteoporosis: Optimal Duration of Therapy and the Incorporation of a Drug Holiday. *Hospital for Special Surgery* 2015 2016 Feb;12(1):66-73.
  11. Min YK, Update on Denosumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. 2015 Mar 27;30(1):19-26.
  12. Pack MW, Kalani A, Hordyk J, Bens GLR, Bensen WG, Papaioannou A, Adachi JD, Lau AN. The Effects of Noncompliance to Prolia (Denosumab) on the Changes in Bone Mineral Density: A Retrospective Review. *Journal of osteoporosis* 2016 :79(5):03128.
  13. Khajuria DK, Razdan R; Mahapatra DR: Medicamentos para o tratamento da osteoporose: revisão. vol.51 no.4 São Paulo July/. *Rev Bras Reumatol* 2011;51(4):365-82.

14. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Gkiomisi A, Saridakis Z, G, Digkas D, Bisbinas I, Sakellariou GT, Papatheodorou A, Kokkoris P, Makras P. Denosumab versus zoledronic acid in patients previously treated with zoledronic acid. *Osteoporos Int.* 2015;26:2521–2527.
15. Bonani M, Effect of Twice-Yearly Denosumab on Prevention of Bone Mineral Density Loss in De Novo Kidney Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant.* 2016;16(6):1882-91
16. Baron R, Ferrari S, Russell RGG. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effect. *Bone.* 2011;48(4):677-92.
17. Karlsson L, Lundkvist J, Psachoulia E, Intorcchia M, Ström O, Karlsson L; Lundkvist J; Psachoulia E, Intorcchia M, Ström O: Persistence with denosumab and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a retrospective, observational study, and a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2015;26(10): 2401-11.
18. Gavalda C, Bagán JV. Concept, diagnosis and classification of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21(3):e260-70.
19. Poubel VLN, Cruz DSM, Luiz Fernando, Júnior LFGN, Claus JDP, Gil JN: Osteonecrose maxilomandibular induzida por bisfosfonato: revisão bibliográfica. *Maxillomandibular osteonecrosis induced by bisphosphonate: a literature review. Rev. Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac.* 2011;12, (1). 33-42,
20. Brozoski MA, Traina AP, Deboni MCZ; Marques MM; Homem, MGM. Osteonecrose maxilar associada ao uso. *Rev. bras. Reumatol.* 2012; 52(2):260-70.
21. Prado BN, Fernandes EG, Araujo TC, Gavranich J.Jr. Ressecção de mandíbula por osteonecrose associada aos bifosfonato. *Rev. bras. cir. cabeça pescoço* 2011 Dez;40(4) 639-236.
22. Scarpa LC, Leite LCM, Lacerda JCT, Arantes DCB. Osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula associada ao uso do bifosfonato de sódio. *Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde.* 2010; 12(1):86-92
23. Halloran MO, Boyd NM, Smith A. Denosumab and osteonecrosis of the jaws – the pharmacology, pathogenesis and a report of two cases. *Australian Dental Journal.* 2014;59(4):516-9.



24. Qi WX ,Tang LN ,Ai-Na , Yao HY, Shen Z. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol.* 2014;19(2):403-10.
25. Rachner TD, Platzbecker U, Felsenberg D, Hofbauer LC, Osteonecrosis of the Jaw After Osteoporosis Therapy With Denosumab Following Long-term Bisphosphonate Therapy. *Foundation for Medical Education and Research n Mayo Clin Proc.* 2013;88(4):418-419.
26. Zanata A, Felin GC, Bona MC, Sawazaki R, Conto FD. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patient affected by multiple myeloma: A case report. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial* 2014 ;55(2).115-120 .

## 6 - Anexos