



CESPU

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Departamento de Ciências Dentárias

Pablo Manuel López Rebolledo

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES
ASSOCIADA A BIFOSFONATOS
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Gandra

2017

Relatório Final de Estágio

Pablo Manuel López Rebollido A21511, estudante do Curso de Mestrado Integrado em Medicina Dentária do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste Relatório de Estágio intitulado "OSTEONECROSE DOS MAXILARS ASSOCIADA A BIFOSFONATOS – REVISÃO SISTEMÁTICA".

Confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer falsificação de resultados ou prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele).

Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciados ou redigidos com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

Relatório apresentado no Instituto Universitário de Ciências da Saúde.

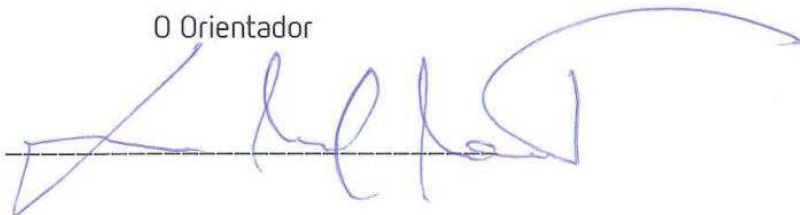
Orientador: Professor Doutor Luís Monteiro

DECLARAÇÃO

Eu, "LUIS MONTEIRO", com a categoria profissional de "PROFESSOR ASSOCIADO" do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de Orientador do Relatório Final de Estágio intitulado "Osteonecrose dos maxilares associada a bifosfonatos – REVISÃO SISTEMÁTICA". do Aluno do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, "Pablo Manuel López Rebollido", declaro que sou de parecer favorável para que o Relatório Final de Estágio possa ser presente ao Júri para Admissão a provas conducentes à obtenção do Grau de Mestre.

Gandra, "19 DE OUTUBRO DE 2017"

O Orientador

A handwritten signature in blue ink, written over a horizontal dashed line. The signature is stylized and appears to be 'Luis Monteiro'.

Agradecimentos

-O presente trabalho foi realizado com a supervisão do Dr. Monteiro a quem gostaria de expressar o meu mais profundo agradecimento por fazer possível a realização deste estudo, e ainda agradecer a sua paciência, tempo e dedicação, fundamentais para o concretizar deste trabalho.

-Agradecimentos a todos os professores que me acompanharam durante estes quase 5 anos de estudo pela sua paciência, compreensão e disponibilidade.

-Ao Dr. Rui Sousa pelo seu apoio e saber estar nestes últimos anos.

-Devo agradecer ao Dr. Emilio Picanes Mosquera, médico e odontólogo, o seu apoio a nível moral e profissional ao longo de estes últimos 25 anos e que sem a sua ajuda não seria possível a realização de este curso.

-A todos os meus companheiros de turma pela sua companhia, ajuda moral e motivação para poder chegar ao final do curso com sucesso.

-Agradecimentos a minha querida filha Andrea pela sua paciência e fortaleza ao longo destes duríssimos anos de estudo.

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| <i>Resumo</i> | <i>I</i> |
| <i>Abstract</i> | <i>II</i> |
| 1. Introdução | 1 |
| 1.1. Conceito de osteonecrose por bifosfonatos | 2 |
| 1.2. Etiopatogenia | 2 |
| 1.3. Manifestações clínicas | 4 |
| 1.4. Diagnóstico | 5 |
| 2. Objetivos | 6 |
| 3. Materiais e métodos | 7 |
| 1.1. Desenho do estudo | 7 |
| 1.2. Fontes documentais consultadas e estratégia de pesquisa. | 7 |
| 1.3. Critérios de inclusão | 8 |
| 1.4. Critérios de exclusão | 8 |
| 1.5. Processo de seleção de artigos e extração dos dados | 9 |
| 4. Resultados | 9 |
| 4.1. Processo de identificação e seleção dos estudos | 9 |
| 4.2. Características gerais dos estudos incluídos | 9 |
| 4.3. Características da amostra | 11 |
| 4.4. Resultados de qualidade no desenho | 11 |
| 4.5. Resultados da evolução da osteonecrose | 11 |
| 4.6. Resultados da frequência da osteonecrose | 13 |
| 4.7. Resultados na Prevenção da patologia | 16 |
| 4.8. Resultados relativos ao tratamento | 18 |
| 5. Discussão | 21 |
| 6. Conclusão | 23 |
| 7. Bibliografia | 25 |
| 8. Anexos | 29 |
| <i>Anexo 1. REGISTO DOS ATOS CLÍNICOS 2016/17</i> | <i>29</i> |
| <i>Anexo 2. Permissão para usar imagens</i> | <i>34</i> |

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|---|-----------|
| <i>Tabela 1: Tabela de manifestações clínicas de ONB.....</i> | <i>4</i> |
| <i>Tabela 2: Relação das características dos documentos utilizados para a realização deste trabalho.</i> | <i>10</i> |
| <i>Tabela 3: Tabela dos diferentes BFs aprovados para o uso na clínica ²⁴.....</i> | <i>15</i> |
| <i>Tabela 4: Opções de tratamento dentário durante o tratamento com BFs⁴.....</i> | <i>20</i> |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|-----------|
| <i>Fig. 1: Distintas situações provocadas por uma osteonecrose.</i> | <i>1</i> |
| <i>Fig. 2: Osteonecrose em estágio 3.</i> | <i>5</i> |
| <i>Fig: 3: Radiografia panorâmica correspondente a um caso de osteonecrose em estágio 3.</i> | <i>5</i> |
| <i>Fig 4: Lessão em estadio 0.....</i> | <i>12</i> |
| <i>Fig 5: Osteonecrose em estadio 1, exposição de osso necrosado.....</i> | <i>12</i> |
| <i>Fig 6: Radiografia da mesma lessão da fig 5.....</i> | <i>12</i> |
| <i>Fig 7: Osteonecrose em stadio 2.....</i> | <i>13</i> |
| <i>Fig 8: Osteonecrose em estadio 2. Imagem de TC corte sagital.....</i> | <i>13</i> |
| <i>Fig 9: Osteonecrose em estadio III. Paciente com mieloma múltiplo.</i> | <i>13</i> |
| <i>Fig 10: Osteonecrose em estadio 3.</i> | <i>13</i> |
| <i>Fig 11: Exostose de osso necrótico.....</i> | <i>19</i> |

#Todas as imagens são com permissão de Dr. José.V Bagán Sebastián da publicação "Medicina y Patología Bucal"



Resumo

A osteonecrose dos maxilares associada a bifosfonatos (OMAB) é uma reação adversa associada com o uso a longo prazo destes fármacos, aparecem principalmente em relação com intervenções cirúrgicas odontológicas manifestando-se em lesões ósseas, de tecidos moles ou combinadas. Podem também aparecer espontaneamente em segmentos da maxila ou mandíbula, desdentados ou não, possivelmente como resultado de pontos de pressão ou de lesões provocadas por traumatismos mínimos. Um dos aspetos mais relevantes em relação à OMAB é a sua prevenção, um bom atendimento odontológico antes do tratamento será capaz de ajudar a prevenir o aparecimento da osteonecrose ou pelo menos para tentar detetá-la mais cedo.

Objetivos: Este trabalho tem os seguintes objetivos:

1. Informar acerca do consumo destas drogas, suas ações e efeitos sobre a área bucal.
2. Conhecer as medidas de prevenção que devemos empregar em pacientes medicados ou que vão a iniciar o tratamento com bifosfonatos (BFs).
3. Estabelecer o tratamento ideal das necroses maxilares associadas a estes fármacos.

Materiais e Métodos: Esta é uma revisão sistemática de artigos científicos consultando livros relacionados ao tema, as bases de dados de PubMed, Dialnet, Scopus e Google Scholar e a revista Quintessence Internacional com uma restrição de data não inferior a 2011. Está incluída literatura mediante pesquisa manual. Não há restrições quanto ao tipo de estudo, revisões de *abstracts* e nos casos necessários os artigos completos, considerando finalmente todos os artigos que incluem recomendações para OMAB.

Resultados e conclusões: Existem muitos estudos que mostram uma frequência variável desta lesão. Dos artigos estudados confirma-se que esta lesão aparece mais vezes associada a extrações dentárias. Os dados aportados na bibliografia permitem observar que existe um duplo efeito dos BFs sobre a capacidade de crescimento ósseo. Por uma parte, baixas doses de maneira aguda têm um efeito positivo sobre a formação óssea; por outro lado, altas doses de maneira prolongada têm um efeito negativo sobre a formação do osso, mostrando os danos detalhados nesta memória.

Palavras-chave: Osteonecrose, bifosfonatos, osteoporose, prevenção, profilaxia, maxilar.



Abstract

Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws is an adverse reaction to the long-time use of these drugs. The osteonecrosis appears mainly in relation to odontological interventions with bony wounds and soft tissues combined although they may also spontaneously occur in segments of the jaws, edentulous or not, possibly as a result of pressure points or injuries caused by minimal trauma.

One of the most relevant aspects in relation to necrosis is its prevention, good dental care before bisphosphonate treatment will help to prevent the onset of the osteonecrosis or at least try to detect it early.

Objectives: This work has the following objectives:

1. Inform about the consumption of these drugs, their actions and effects in the oral area.
2. To know the preventive measures that should be used in patients who are medicated or who will start treatment with bisphosphonates (BFs).
3. To establish the ideal treatment of maxillary necrosis associated with these drugs.

Materials and Methods: It is a systematic review of scientific articles consulting related books as matter and referring to the PubMed- MedLine databases and Quintessence International magazine with a date restriction of not less than 2011. Literature is included through manual search. There are no restrictions regarding the type of study, abstracts and, if necessary, the complete articles, taking into account finally all the articles that included recommendations on osteonecrosis of the jaws associated with bisphosphonates.

Results and conclusions: There are many studies showing a variable frequency of this lesion. The articles studied confirm that this lesion appears more often associated with dental extractions. The data presented in the literature can observe that there is a double effect of BF's on the capacity of growth. On the one hand, the doses of the hand have a positive effect on the formation; on the other hand, prolonged high doses have a negative effect on bone formation, showing the damages detailed herein.

Keywords: Osteonecrosis, bisphosphonates, osteoporosis, prevention, prophylaxis, jaws.



1. Introdução

Os bifosfonatos (BFs) são uma classe de drogas utilizadas no tratamento da osteoporose e em tratamentos de apoio de doenças oncológicas^{2,24,34,39}. Foram sintetizados por cientistas alemães no século XIX⁹ e no ano 2003 foi publicado o primeiro artigo de uma osteonecrose dos maxilares associada a bifosfonatos (OMAB) por Robert Marx no qual ele apresenta uma série de 36 casos de exposição óssea maxilar ou mandibular. A partir desse ano foram publicados grande número de estudos relacionados com a formação, a fisiopatologia e o tratamento desta doença³. Muitos outros casos ainda são esperados, dada a ampla disseminação dessas drogas entre a população³⁷. Os primeiros casos foram descritos com BFs endovenosos e relacionados com tratamentos dentários. Embora esta lesão se possa manifestar espontaneamente, estão descritos um certo número de fatores de risco para o aparecimento da doença, onde na maioria dos casos aparece associada a procedimentos cirúrgicos odontológicos⁴. O risco de osteonecrose pode aumentar com as exodontias dentárias, cirurgias orais, colocação de implantes dentários e lesões traumáticas⁴. Esta lesão não tem nenhum tratamento imediato eficaz e provoca uma diminuição da qualidade de vida dos pacientes.

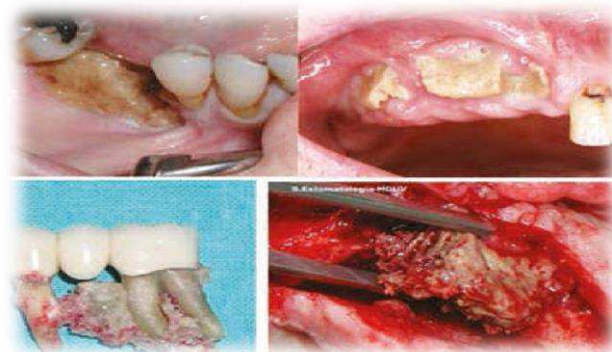


Fig. 1: Distintas situações provocadas por uma osteonecrose.

Nesta revisão são relatados os protocolos mais apropriados aplicáveis na consulta odontológica para tratar a pacientes que iniciaram ou vão iniciar tratamento com BFs, sinais clínicos, medidas de prevenção e o tratamento das OMAB.

1.1. Conceito de osteonecrose por bifosfonatos

A OMAB pode ser definida como a “exposição de osso necrótico na área maxilofacial, que persiste por mais de 8 semanas, num paciente submetido a tratamento com BFs intravenosos ou orais em ausência de radioterapia”^{2,37} como diz Picardo (2015), Poxleitner (2017) e a maioria dos autores, é de lenta progressão e caracteriza-se pela presença de exposições ósseas mandibulares ou maxilares de osso necrótico⁴.

É caracterizada por exposição de osso necrótico na região maxilar ou mandibular geralmente causada depois de realizar um tratamento dental invasivo²².

A localização principal das OMAB são no território maxilo-mandibular, de facto, todas as medidas preventivas visam reduzir o risco de osteonecroses maxilo-mandibular em pacientes tratados com BFs.

O tratamento de estas osteonecroses representa um grande desafio para a equipa médica.

1.2. Etiopatogenia

Os BFs são uns fármacos com uma grande capacidade para depositar-se no tecido ósseo, por o que são administrados em pacientes com patologias em que é preciso diminuir a reabsorção óssea, normalmente são bem tolerados pelo organismo e podem ser administrados por via oral ou endovenosa, a biodisponibilidade da administração intravenosa é muito superior à da administração oral⁶, diz Sven Otto (2015).

Clinicamente os BFs atuam quase exclusivamente sobre o osso, a ação terapêutica mais importante é a reabsorção óssea que começa aos 1-2 dias depois da sua administração, independentemente da via e da frequência da administração⁵.

Chispian Scully (2016) e a sua equipa afirmam que ocorre uma lesão dos osteoclastos secundária aos BFs i.v. (pamidronato ou ácido zolendróico), e por vezes, por BFs orais como o ácido zolendróico. Fatores de predisposição são o uso de outros agentes antiangiogénicos, idade avançada, a diabetes e trauma dentário. Os fatores genéticos podem ser um fator de risco, mas a extração dentária é o principal agente precipitante²².

Depois de uma semivida plasmática curta os BFs ligam-se à hidroxiapatite do osso que por sua vez tem uma semivida muito longa podendo ser de vários anos⁶.

As ações dos BFs centram-se essencialmente na inibição da função dos osteoclastos produzindo uma diminuição do *turnover* ósseo^{4,36}.

A redução da atividade osteoclástica e, por tanto, a diminuição da reabsorção óssea é a base da ação dos BFs, reduzindo a hipercalemia em doenças malignas, assim como a redução da osteólise em metástases ósseas e em outros casos como a doença de Paget⁴. A ação mais importante dos BFs é a inibição da reabsorção óssea, que se inicia ao 1 ou 2 dias da sua administração, independentemente da via e frequência de administração, esta redução da reabsorção óssea é acompanhada por um balanço positivo de cálcio⁸.

Os mecanismos de ação dos BFs de acordo com estudos realizados por Nobel (2011), Sartori (2015), Rosini (2015) e Chrcanovic (2016) são:

1. Diminuição da reabsorção óssea por inibição da ação osteoclástica^{1,9}.
2. Indução da apoptose dos osteoclastos^{7,9}.
3. Ação antiangiogénica^{1,9}.
4. Alteração do remodelado ósseo fisiológico⁹.

Como relatado por Bagán (2013) na sua publicação, os BFs causam uma alteração a nível ósseo, produzindo um aumento da atividade osteoblástica e reduzindo a atividade osteoclástica. Quando o paciente é submetido a processos cirúrgicos que causam uma exposição óssea, padeça de doença periodontal ativa, patologia periapical ou se produza a aparição de traumatismos contínuos na mucosa, isto vai provocar um aumento da atividade osteoclástica. No entanto, não tenham a capacidade de acabar com o osso necrosado ou infetado. Pelo contrário, os osteoblastos tentam dar origem a um novo osso mas na ausência de remoção óssea, por parte dos osteoclastos, uma grande quantidade de osso reabsorvido, por vezes necrosado e infetado, fica armazenado. Consequentemente também ocorre uma alteração vascular em esta área, produzindo uma inibição da angiogénese. A existência de bactérias favorece a formação de um sequestro e a subsequente osteomielite.⁴

Estudos realizados com etidronato e clodronato mostram que estas drogas apresentam baixa toxicidade. Testes realizados em diferentes espécies animais mostraram não ser teratogénicos, mitogénicos e carcinogénicos. Por outro lado o pamidronato e especialmente o ácido zolendróico são os fármacos que desenvolveram maior número de casos de osteonecrose dos maxilares⁴.

Num estudo realizado por Reitner (2015), dos BFs ingeridos e depositados no plasma só entre o 20% e o 50% é depositado no osso, o resto do fármaco é eliminado pelos rins e na urina⁵.

Estudos realizados em animais e humanos indicam que os BFs administrados sistemicamente são parcialmente ligados aos tecidos ósseos e o restante é excretado pelos rins. Após a administração intravenosa, os BFs desaparecem do plasma, com uma meia-vida de 1-15 h, a vida na superfície do osso pode variar de 150 a 200 h, pero uma vez dentro do osso estes fármacos podem permanecer durante anos⁵.

1.3. Manifestações clínicas

Estudos realizados por Coelho (2010), Nobel (2011), Bagán (2013) (2014) e Wolf (2016) podem confirmar as seguintes manifestações clínicas:

| Manifestações clínicas de ONB | |
|---|---|
| Dor | Nos estágios iniciais da osteonecrose o paciente está assintomático ^{4,8} , a dor acrescenta-se depois de atividades em que se suporte o peso corporal como por exemplo estar em pé ou caminhar. Nas fases posteriores, a dor pode ocorrer mesmo quando se esteja em uma posição de repouso nestes casos, as doses de administração de analgésicos podem ser importantes ^{5,23} . |
| Tumefação | É típico o aparecimento de um bordo eritematoso ao redor da lesão ¹ . |
| Supuração | através de alguma fístula gengival ^{8,4,23} . |
| Mobilidade dentária ^{1,3,23} | |
| Halitose | Devido à supuração de fluido ¹ purulento ^{1,3} . |
| Sensação de adormecimento na boca ou na área do lábio inferior e mento ¹ | |
| Dor no bordo da maxila ou da mandíbula ^{1,5} | |
| Exposição de osso necrótico maxilar ou mandibular | através de uma solução de continuidade da mucosa ^{4,8} . |
| Parestesia ²³ | |

Tabela 1: Tabela de manifestações clínicas de ONB.



Fig. 2. Osteonecrose em estágio 3.

1.4. Diagnóstico

Nos casos de pacientes medicados com BFs Nobel (2011)¹ diz que é possível que depois de fazer uma cirurgia simples se forme uma ferida que não cicatriza, com áreas de osso exposto, as quais não são cobertas nem por mucosa nem por um coágulo sanguíneo, estas áreas ósseas apresentam uma coloração amarelado-acinzentada e a mucosa adjacente está eritematosa. Ao contrário de uma alteração da cicatrização normal, este quadro pode ser acompanhado inicialmente de pouca dor, mas numa fase mais avançada o paciente pode sofrer uma dor intensa nessa área. Além disso, também chama a atenção uma halitose acentuada, o que afeta ainda mais ao paciente¹, como diz Nobel (2011).

O diagnóstico precoce da osteonecrose é muito importante para poder evitar que o osso fique ainda mais necrótico. A informação obtida através da história clínica do paciente, juntamente com os resultados de um exame físico completo, podem ajudar a identificar esta doença.



Fig: 3 Radiografia panorâmica correspondente a um caso de osteonecrose em estadio 3.

Para o diagnóstico por imagem em caso de suspeita de OMAB, são utilizadas técnicas clássicas como a radiografia panorâmica e a tomografia volumétrica digital, assim como a ressonância magnética, a tomografia computadorizada e as técnicas de medicina nuclear. Há estudos que mostram que a ressonância magnética com campos magnéticos de alta potência (3 tesla) é especialmente sensível para delinear as áreas de necrose contra o osso saudável. As técnicas de imagem por cortes estão a tornar-se cada vez mais importantes no diagnóstico avançado da OMAB, especialmente para calcular a extensão das mesmas. Em todos os casos deve-se pensar sobre a possibilidade de uma infiltração da patologia maligna subjacente, a qual deve ser excluída na medida do possível⁶, como afirma Sven Otto (2015).

Se o diagnóstico não é feito com antecedência suficiente e deixamos progredir a doença, haverá um dano inevitável para o osso. A partir desse momento a osteonecrose vai gerar alterações ósseas que podem ser vistas nos raios X de rotina.

Em termos dos tratamentos propostos pelos autores Wolf (2016), Reiner (2015) e Bagán (2013) podemos escolher de acordo com o estágio da lesão de tratamentos minimamente invasivos como podem ser os bochechos com clorhexidina 0.12, o uso de analgésicos e antibióticos ou tratamentos mais agressivos como podem ser a curetagem, sequestrectomia, desbridamentos ou ressecções mandibulares.

2. Objetivos

O objetivo geral de este trabalho centra-se em estudar o efeito sobre a osteonecrose dos maxilares devido a ação dos BFs.

Para alcançar o objetivo estabeleceu-se uma serie de objetivos específicos descritos a continuação:

1. Informar acerca do consumo destas drogas, suas ações e efeitos sobre a área bucal.
2. Conhecer as medidas de prevenção que devemos empregar em pacientes medicados ou que vão a iniciar o tratamento com bifosfonatos.
3. Estabelecer o tratamento ideal das necroses maxilares associadas a estes fármacos.

3. Materiais e métodos

1.1. Desenho do estudo

O desenvolvimento desta revisão sistemática e realizado através da pesquisa em bases de dados dos documentos relacionados ao tema do trabalho. Sendo que, a estratégia de pesquisa estabelecida foi a seguinte:

- Em primeiro lugar, se estabelecer as palavras que delimitam a pesquisa bibliográfica como palavras-chave do trabalho.
- Em seguida, selecionam-se os artigos, teses e trabalhos científicos que contenham as palavras-chave e uma leitura e resumo dos pontos mais importantes é feita.
- Ideias-chave e conceitos são explorados para desenvolver o tema.

1.2. Fontes documentais consultadas e estratégia de pesquisa.

A obtenção dos diferentes documentos foi realizada através dos bancos de dados científicos, especificamente os seguintes: PubMed, Dialnet, Scopus y Google Scholar e livros e revistas relacionados com o tema. As pesquisas nos bancos de dados foram feitos entre os meses de janeiro e março de 2017, utilizando as palavras-chave especificadas a continuação: "Osteonecrosis", "bisphosphonates", "osteoporosis", "prevention", "prophylaxis", "jaws". Os operadores booleanos (AND, OR e NOT) foram usados em pesquisas avançadas sempre que o banco de dados o permitiu.

Para filtrar os documentos foram estabelecidos os seguintes parâmetros:

- Data: foram selecionados estudos dos últimos 5 anos de pesquisa nesta área do conhecimento (2011-2017).
- Linguagem: Foram escolhidos artigos e trabalhos escritos em português, inglês, espanhol e francês.
- Tipo de estudos: para este trabalho, foram escolhidos os documentos que correspondem a revisões bibliográficas, ensaios clínicos controlados e estudos-piloto, de preferência foram utilizados os documentos que estabeleceram um grupo de controlo de referência. Dado o baixo número de estudos do tipo anterior decidimos incluir também

meta-análise e outras revisões sistemáticas de forma a conhecer a literatura e evidência que existe sobre este tema.

Abaixo são detalhados os resultados das pesquisas nas diferentes bases de dados.

DIALNET

Pesquisa simples, como mostrado na tabela a seguir:

#1 "osteonecrose" AND "maxilar" → 18 resultados (teses doctorais)

PUBMED

Pesquisa avançada com as palavras-chave e operadores booleanos de acordo com o descrito na tabela a seguir, mostrando apenas aqueles cujo texto completo estava disponível para download gratuito e foram publicados nos últimos 5 anos. Assim, as seguintes pesquisas foram estabelecidas:

#1 "Osteonecrose" AND "biphosphonates" AND "prevention" → 68 artigos

#2 "Osteonecrose" AND "prophylaxis" AND "jaws" → 44 artigos

GOOGLE SCHOLAR

Pesquisa simples, usando as palavras-chave:

#1 "Osteonecrose" AND "bisphosphonates" → 3 artigos

1.3. Critérios de inclusão

Foram usados os requeridos nos filtros do mecanismo de pesquisa, entre os quais é destacada a data, linguagem, as palavras-chave e o poder consultar o texto completo.

1.4. Critérios de exclusão

Foram estabelecidos como critérios de exclusão os seguintes:

- Artigos que não são publicados durante o intervalo de datas estabelecidas, em um dos idiomas selecionados ou em que o texto completo não pode ser consultado.
- Artigos que se concentram na osteonecrose ou no fármaco, mais que não amostrem um ponto de vista comum para ambos os campos propostos no trabalho.

- Artigos que ainda tratando a osteonecrose produzida como efeito farmacológico realizam seus estudos em diferentes ossos humanos e não na maxila.

1.5. Processo de seleção de artigos e extração dos dados

Durante esta fase, foram finalmente selecionados os artigos usados para o desenvolvimento dos resultados. O processo de seleção foi realizado após a leitura dos resumos correspondentes a cada documento, localizados no início dos mesmos, escolhendo apenas os textos que abordaram diretamente algumas das áreas de estudo planeadas nos objetivos de este trabalho.

Para aprofundar nos objetivos propostos foram extraídos os dados estabelecendo dois conjuntos de informações. Por um lado, os dados do autor ou autores, o ano da publicação e a plataforma ou revista em que essa publicação é realizada. Por outro lado, foram organizados os dados relativos ao paciente ou amostra utilizada, à intervenção feita no trabalho, o uso farmacológico com BFs e/ou tratamentos que bloqueiam os efeitos dos BFs; a comparação com o grupo de controlo, a análise do parâmetro que em ambos os grupos é desejado medir, neste trabalho, o avanço da osteonecrose na maxila; e finalmente, os tipos de desenho que são avaliados neste trabalho.

4. Resultados

4.1. Processo de identificação e seleção dos estudos

A pesquisa descrita na metodologia permitiu a identificação de um número de documentos, tanto em bases de dados computadorizadas quanto através do registo de outras fontes documentais. Após essa identificação, os artigos foram peneirados eliminando as duplicatas e, finalmente, selecionando os artigos que conformariam os documentos de grande interesse para o desenvolvimento deste trabalho.

4.2. Características gerais dos estudos incluídos

Dos 29 artigos selecionados para o desenvolvimento deste trabalho, o idioma predominante é o inglês, sendo usado na redação de 20 do total dos 29 documentos.

Classificando os documentos pelo país de origem, encontramos a seguinte distribuição: existe uma grande variabilidade de lugares entre os quais destacam-se na investigação nesta área de trabalho Espanha (com 12 artigos), Itália (com 4 artigos), seguida de

Alemanha (com 3 artigos), e finalmente, os países de Portugal, Brasil, Japão, Argentina, China, EUA, França, Holanda, Suécia e Turquia com 1 artigo cada um de eles. A seleção dos artigos organizados por período permitiu obter, para a maioria parte dos documentos, os resultados mais recentes nesta área de investigação, entre os anos 2011 e 2017; certas investigações anteriores foram incluídas neste trabalho devida à relevância dos resultados.

| Autor | Ano | Idioma | Origem | Desenho experimental |
|---------------------------|------------|---------------|---------------|-----------------------------|
| Barrientos Lezcano et al. | 2007 | Inglês | Espanha | Estudo casos clínicos |
| García García | 2008 | Espanhol | Espanha | Meta-análise |
| Junquera e Martín-Granizo | 2008 | Espanhol | Espanha | Meta-análise |
| Souza et al. | 2009 | Portugues | Brasil | Caso clínico |
| Bocanegra Pérez | 2010 | Espanhol | Espanha | Estudo retrospectivo |
| Coelho et al. | 2010 | Portugues | Portugal | Revisão |
| Nobel | 2011 | Espanhol | Espanha | Meta-análise |
| Bagán et al. | 2013 | Espanhol | Espanha | Meta-análise |
| Izzoti et al. | 3013 | Inglês | Italia | Revisão |
| Scully et al. | 2013 | Espanhol | Espanha | Meta-análise |
| Coello et al. | 2013 | Espanhol | Espanha | Revisão |
| Pichardo et al. | 2013 | Inglês | Holanda | Revisão |
| Sartori et al. | 2014 | Espanhol | Argentina | Caso clínico |
| Bagán et al. | 2014 | Espanhol | Espanha | Meta-análise |
| Passof et al | 2014 | Inglês | França | Meta-análise |
| Otto et al. | 2015 | Espanhol | Alemanha | Revisão |
| Tardast et al. | 2015 | Inglês | Suécia | Estudo retrospectivo |
| Friedlander et al. | 2015 | Inglês | EUA | Meta-análise |
| Reiner et al. | 2015 | Inglês | Alemanha | Revisão |
| Picardo et al. | 2015 | Espanhol | Espanha | Caso clínico |
| Rossini et al. | 2015 | Inglês | Itália | Revisão sistemática |
| Oizumi et al. | 2016 | Inglês | Japão | Estudo de cohortes |
| Pedrazzoli et al. | 2016 | Inglês | Italia | Estudo piloto |
| Manzano Moreno | 2016 | Espanhol | Espanha | Meta-análise |
| Sentürk et al. | 2016 | Inglês | Turquia | Estudo piloto |
| Fassio et al. | 2017 | Inglês | Itália | Meta-análise |
| Choi et al. | 2017 | Inglês | China | Estudo retrospectivo |
| Poxleitner et al. | 2017 | Inglês | Alemanha | Meta-análise |
| Bermúdez-Bejarano et al. | 2017 | Inglês | Espanha | Meta-análise |

Tabela 2: Relação das características dos documentos utilizados para a realização deste trabalho.

4.3. Características da amostra

Em termos das características das amostras em que cada artigo trabalhado podemos fazer 2 grandes grupos, por um lado, aqueles que trabalham em investigação clínica cujos grupos experimentais são compostos de pacientes (Barrientos Lezcano et al., 2007; Souza et al., 2009; Bocanegra Pérez., 2010; Sartori et al., 2014; Picardo et al., 2015; Tardast et al., 2015; Oizumi et al., 2016; Pedrazzoli et al., 2016; Choi et al., 2017); finalmente aqueles trabalhos em que se realiza uma revisão das informações contidas nas diferentes bases de dados (Junquera e Martín-Granizo., 2008; García García., 2008; Coelho et al., 2010; Nobel., 2011; Pichardo et al., 2013; Scully et al., 2013; Izotti et al., 2013; Coello et al., 2013 Bagán et al., 2013, Bagán et al., 2014; Passof et al., 2014; Otto et al., 2015; Reiner et al., 2015; Friedlander et al., 2015; Rosini et al., 2015; Manzano Moreno., 2016; Sentürk et al., 2016; Poxleitner et al., 2017. Bermúdez Bejarano et al., 2017; Fassio et al., 2017.

4.4. Resultados de qualidade no desenho

Em termos gerais, podemos observar que há um grande número de artigos de meta-análise, que da grande qualidade ao trabalho; por outro lado, embora existam vários trabalhos de pesquisa no campo clínico, a maioria apresenta uma amostra de estudo suficientemente ampla para trazer resultados relevantes para este trabalho.

4.5. Resultados da evolução da osteonecrose

Vê-se um número crescente de drogas que estão relacionadas com a formação de necrose maxilar, por esta razão uma comissão de especialistas da AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) recomenda a utilização do termo de "osteonecrose maxilar associada a fármacos" (MRONJ, pelas suas siglas em inglês de medication-related osteonecrosis of the jaw)^{3,4}.

A equipa de Sven Otto (2015) refere, de acordo com os seus estudos, que o diagnóstico poderá ser estabelecido se os seguintes critérios forem cumpridos⁶:

- Osso necrosado exposto durante um período de pelo menos de 8 semanas⁶.
- Tratamento anterior ou em curso com agentes antirreabsorção (BFs ou desonumab) ou antiangiogênese⁶.
- Ausência de radioterapia na área da cabeça e pescoço e ausência de metástases aparente na área do osso maxilar⁶.

No âmbito de esta atualização, também tem sido demonstrado que o osso saudável também pode ser considerado como osso exposto por exemplo através dos dutos fistulares⁶.

Em relação à classificação em estádios, os seguintes critérios são aplicáveis, de acordo com as recomendações^{6,28} atuais de a "AAOMS" (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons).

Como indicado pelos autores Pedrazzoli (2016), Sven Otto (2015), Sartori (2015), Coello Suanzes (2013) entre outros, podemos distinguir as seguintes estádios de acordo com o nível de progressão da lesão:

-Estádio 0: Sinais clínicos ou radiológicos inespecíficos e manifestações clínicas inespecífica de uma osteonecrose sem exposição óssea^{4,6,9,10,28}.



Fig 4.. Lesão em estadio 0.

Há autores como podem ser Ruggiero e Drew que não mencionam este estádio e apenas indicam os estádios 1, 2 e 3⁸.

-Estádio 1: Osso necrótico exposto sem sinais de inflamação nos tecidos ou dor^{4,6,9,10,23,28}.



Fig 5. Osteonecrose em estadio 1, exposição de osso necrosado.



Fig 6. Radiografia da mesma lesão da fig 5.

-**Estádio 2:** Osso necrótico exposto com sinais de inflamação, dor e infecção nos tecidos e em torno destes, pode estar acompanhada de supuração^{4,6,9,10,23,28}.



Fig 7. Osteonecrose em stadio 2.



Fig 8. Osteonecrose em estadio 2. Imagem de TC corte sagital.

-**Estádio 3:** Osso necrótico exposto acompanhado de dor, inflamação e infecção, a extensão da lesão pode afetar as estruturas vizinhas tais como o bordo anterior da mandíbula, ramo mandibular, seio maxilar ou apófise zigomática podendo produzir uma fratura patológica, comunicação oroantral ou oronasal, fístula extra-oral ou uma osteólise no bordo inferior da mandíbula ou assoalho do seio maxilar^{4,6,9,10,23,28}.



Fig 9. Osteonecrose em estadio III. Paciente com mieloma múltiplo.



Fig 10. Osteonecrose em estadio 3.

Como aponta Fassio (2017) a osteonecrose maxilar é um efeito adverso dos tratamentos compostos por BFs e denosumab, mas, no entanto, os mecanismos pelos quais esse dano ocorre ainda não são conhecidos, apontando para o fato de que é uma patologia multifatorial.

4.6. Resultados da frequência da osteonecrose

Desde o ano 2003 estão acumulados os casos de relatórios de osteonecrose maxilar e mandibular observada em pacientes submetidos a tratamento com BFs, a frequência é

significativamente maior em pacientes que recebem BFs por via intravenosa por longos períodos e em doses elevadas que em doentes tratados com doses baixas do medicamento em comprimidos¹.

Como apontam a maioria dos autores é importante conhecer os fatores de risco de esta patologia a fim de desenvolver as ações preventivas²⁴, podemos distinguir três grupos principais⁶:

-Fatores de risco em relação com o medicamento: O risco mais significativo é com os BFs administrados por via intravenosa mensal, de doses oncológicas por exemplo o pamidronato e o zolendronato. O risco pode aumentar no caso de terapias de combinação, por exemplo com esteroides, agentes antiangiogênicos ou drogas imunossupressoras⁶.

-Fatores de risco sistêmicos: São consideradas condições clínicas de risco aumentado pacientes que sofrem patologias malignas, especialmente carcinomas de mama, mielomas múltiplos o carcinomas de próstata, o risco é muito menor nos tratamentos da osteoporose, tudo isto está relacionado com a dose e tempo de administração. O risco aumenta com o tabagismo e a diabetes mellitus^{6,38}, tal como mostrado, no seus resultados, pelos grupos de Sven Otto (2015) e Junquera (2008).

-Fatores de risco locais: A cirurgia dento-alveolar constitui um procedimento que aumenta o risco de OMAB^{6,23}, o estado dentário e periodontal, a higiene oral e a presença de processos inflamatórios periapicais locais som outros fatores importantes^{6,37}. Especificamente, as investigações realizadas pelas equipas dirigidas por Sven Otto (2015), Coelho (2010) e García García (2008), centram-se neste âmbito.

Para explicar a frequência em que ocorre uma OMAB, Manzano Moreno (2016) estabelece que podemos distinguir três grupos de risco de sofrer uma OMAB³:

1.- Perfil de baixo risco: prevalência de OMAB do 0,1% em pacientes com indicação de BFs por osteoporose primária por via oral (geralmente, alendronato) ou intravenosa (por exemplo, 5 mg de zoledronato cada 12 meses)³.

Prevalência de 0,04% com tratamento com BFs < 4 anos, e de 0,21% em tratamento com BFs > 4 anos. Atualmente, os estudos mostram umas taxas de OMAB claramente mais elevadas ao 4% com medicação com BFs por via oral³.

2.- **Perfil de risco médio:** prevalência de OMAB do 1% em pacientes com indicação de BFs por osteoporose iatrogénica por via intravenosa (por exemplo, 4 mg de zoledronato, cada seis meses)³.

3.- **Perfil de risco elevado:** prevalência de OMAB do 1% a 19% em pacientes com indicação de BFs por metástases ósseas ou mieloma múltiplo por via intravenosa (por exemplo, 4 mg de zoledronato, cada quatro horas)³.

É neste mesmo âmbito de estudo da patologia em virtude dos diferentes perfis de risco em que concentram os seus estudos Tim (2016), sendo estabelecidas interessantes correspondências com os dados fornecidos por Manzano Moreno (2016).

Porém para alguns autores como podem ser Fassio (2017) e Izzoti (2013) também consideram fatores de risco:

-Extração dentária, quimioterapia, doença periodontal, consumo de tabaco, diabetes, uso de próteses dentárias , idade avançada, supuração local, terapia com ciclofosfamida ou administração de glucocorticoides ^{13,29}.

Na tabela 1 estão referidos os BFs aprovados para uso clínico, nome comercial e via de administração²³.

| Princípio Ativo | Nome comercial | Via de administração |
|-----------------|----------------|----------------------|
| Etidronato | Didronel | Oral |
| Tilodronato | Skelid | Oral |
| Pamidronato | Aredia | Intravenosa |
| Alendronato | Fosamax | Oral |
| Ibandronato | Bonviva | Oral, intravenosa |
| Risendronato | Actonel | Oral |
| Zolendronato | Zometa | Intravenosa |

Tabela 3: Tabela dos diferentes BFs aprovados para o uso na clínica²⁴

A este respeito, o uso de corticosteroides durante o tratamento com BFs orais é descrito como uma forma de prevenção. Devido a que os mecanismos nos que os BFs funcionam

para produzir os danos, é necessário realizar mais estudos que avaliem a adequação de cada tratamento, tal como refere Tardast (2015)³⁰.

4.7. Resultados na Prevenção da patologia

Os autores consultados que estudam os processos de prevenção desta patologia coincidem ao referir uma série de estádios diferenciais da patologia, bem como as suas respetivas estratégias terapêuticas. Nesta linha, destacam-se os autores Reiner Bartl (2015), Coello Suanzes (2013) e Picardo (2015), que estabelecem quatro estratégias relativamente ao momento de início e à via de entrada do tratamento. Assim, mostramos em seguida as indicações gerais para cada uma das situações:

Antes de iniciar o tratamento com bifosfonatos orais

-Não é preciso tomar medidas preventivas em pacientes que têm uma boa saúde bucodental^{5,10}.

-Em pacientes que não recebem cuidados dentários regulares é preciso fazer uma avaliação da condição dentária e fazer os tratamentos necessários assim como fazer exodontia dos dentes onde não há possibilidade de tratamento¹⁰.

-Após o início do tratamento, fazer controlos odontológicos periódicos².

-O paciente deve ser informado dos riscos ainda que o risco seja baixo¹⁰

Antes de iniciar o tratamento com bifosfonatos intravenosos.

-Informar ao paciente dos riscos orais e a duração de estes, fazer uma avaliação odontológica clínica e radiológica¹⁰.

-O paciente deve ser informado da importância de manter consultas regulares para avaliar o estado de saúde da cavidade oral (diagnosticar a existência de focos infecciosos e proceder a o seu tratamento), valorar o risco de cárie e doença periodontal^{5,10}.

-A remoção dos dentes que não tenham bom prognóstico a longo prazo ou nos que não tenham possibilidade de tratamento deve ser considerado^{5,10}.

-Verificar um bom ajuste das próteses sejam fixas ou removíveis^{5,10}.

- Verificar o estado das restaurações (trasbordantes, com infiltrações ou fraturadas)⁵.
- Realizar tratamentos conservadores e periodontais¹⁰.

Prevenção durante o tratamento com bifosfonatos orais.

Diversos grupos de estudo, entre os quais se destacam Reiner Bartl (2015) e Coello Suanzes (2013) analisam protocolos de prevenção durante o tratamento com bifosfonatos orais, indicando a importância do tempo decorrido em que o paciente se encontra submetido a este medicamento. Assim, diferentes pesquisadores coincidem ao estabelecerem três situações concretas por serem as mais frequentes, que serão explicadas em seguida, bem como as considerações médicas mais relevantes em cada uma dessas circunstâncias.

Pacientes com menos de 3 anos de tratamento e ausência de fatores de risco

- Não é preciso tomar medidas preventivas especiais, mais o paciente deve ser informado da existência da OMAB e do tratamento dental, firmar o Consentimento Informado⁵.
- No caso de tratamentos invasivos, estão indicados bochechos prévios com clorhexidina¹⁹.
- Fazer exodontia dos dentes que tenham um prognóstico duvidoso si o paciente vai continuar com o tratamento¹⁰.
- Fazer consultas regulares para avaliar a saúde bucal¹⁰.

Pacientes com menos de 3 anos de tratamento mais com presença de fatores de risco

- Realizar tratamentos conservadores, sempre que possível¹⁰.
- Suspensão o tratamento com BFs 3 meses antes de fazer tratamentos dentários de risco^{5,10} sempre com a autorização do médico que fez a prescrição⁵.
- Manter antibioterapia 1 semana¹⁰ e clorhexidina 2 meses¹⁹.
- Fazer consultas de revisão regulares para avaliar a saúde bucodental¹⁰.

Pacientes com mais de 3 anos de tratamento

- As mesmas medidas preventivas que no caso anterior^{10,19}.

Prevenção durante o tratamento com bifosfonatos intravenosos.

Concretamente, alguns especialistas referem a importância da via de administração, sendo estudados de maneira específica aqueles casos em que a administração é realizada por via intravenosa, como, por exemplo, são os estudos realizados por Hellstein (2011) e Junquera (2008), cujas indicações mais relevantes são mostradas em seguida:

- Sem contraindicações ao fazer tratamentos dentários conservadores não invasivos^{5,10}.
- Evitar qualquer tipo de cirurgia oral e implantológica^{5,19,20}.
- Na presença de um foco infeccioso o tratamento endodôntico radicular será a primeira escolha, procurando fazer o mínimo trauma apical possível²⁰.
- Em caso ter que fazer uma exodontia utilizaremos uma anestesia local baixa sem vasoconstritor, bloqueio troncular evitando a infiltração local, promover o sangramento do alvéolo e colocar pontos de sutura, será importante considerar a regularização óssea¹⁹.
- Em relação à utilização de próteses removíveis deveremos controlar que não causam nenhum tipo de lesão, no caso contrário a prótese deve ser removida para evitar a ocorrência de úlceras de atrito⁵.
- Tratamentos periodontais cirúrgicos¹⁹, ortodônticos e implantológicos são contraindicados⁵.

4.8. Resultados relativos ao tratamento

Os dados mais relevantes obtidos após o tratamento mostrados pelos autores consultados são descritos relativamente ao estágio do tratamento. Assim, destacam-se os autores Bagán (2013 e 2014) e Bermúdez Bejarano (2017), cujos resultados obtidos nos diferentes estádios de progressão da doença são altamente concordantes, bem como as indicações ou recomendações para cada situação.

Nestes pacientes devemos dar preferência a os tratamentos minimamente invasivos e sempre que seja possível tratar as doenças dentárias antes de realizar o tratamento com BFs³², se, apesar de todas as precauções antes planeadas, há necessidade de intervenção cirúrgica odontológica ter em consideração o seguinte:

Segundo a AAMOS as pautas de tratamento para cada estágio seriam as seguintes^{4,40} tal como indicam Reiner (2015), Coello (2013), Bagán (2013) e Bocanegra (2010):

Tratamento Estádio 0: Tratamento sintomático incluindo analgésicos e antibióticos^{4,5,40}.

Tratamento Estádio 1: Recomenda-se bochechos com solução de clorhexidina 0.12%^{4,5}. Acompanhamento clínico trimestral e educação do paciente para higiene⁵.

Tratamento Estádio 2: Ademais dos cuidados locais com clorhexidina gel ou solução, agrega-se o uso de analgésicos e antibioterapia (durante 15 dias) para evitar a infecção, que é uma das causas de progressão da lesão. Poderá ser feito um desbridamento superficial para aliviar a irritação dos tecidos moles^{4,5}.

Tratamento Estádio 3: É aconselhável encaminhar o paciente para centros especializados¹⁰.

Em caso de fazer tratamento é recomendado antibioterapia intermitente ou contínua ^{4,5,10}, bochechos diários com clorhexidina 0,12%, cirurgia de desbridamentos e ressecções ósseas^{5,8}.

O tratamento cirúrgico pode ser feito com anestesia local ou geral dependendo da extensão, localização e acessibilidade da mesma, assim como das características do paciente⁴.

A escolha de usar anestesia local ou geral vai depender principalmente do tamanho da lesão, assim, em lesões que excedem de 2 cm ou em que estruturas nobres são envolvidas será indicado o tratamento cirúrgico com anestesia⁴.

Os tratamentos a realizar em função do grau de agressividade podem ser⁴:

-Curetagem: Este vai ser o tratamento mais conservador e vai consistir na remoção de pequenos fragmentos de osso necrótico^{4,33}.

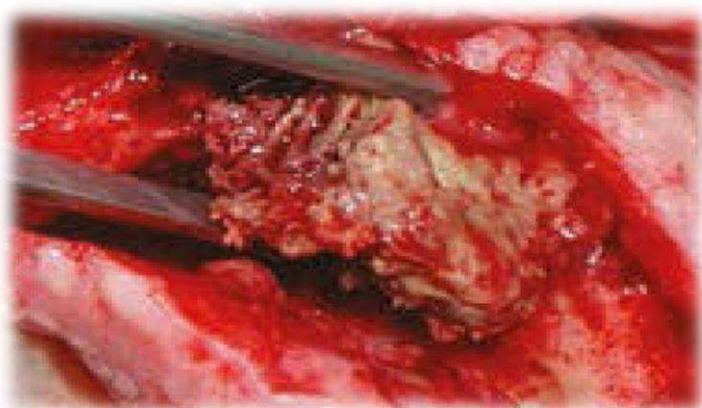


Fig 11. Exostose de osso necrótico.

-Sequestrectomia: Remoção do tecido ósseo danificado que está desprendido^{4,33}.

-Desbridamento: Dentro dos tratamentos conservadores este é o mais agressivo e consiste na remoção do tecido ósseo danificado até o osso saudável com adequada vascularização^{4,33}.

-Ressecções mandibulares marginais e segmentarias: Com anestesia geral, consiste em retirar todo o tecido ósseo necrótico até o osso saudável⁴.

A seguir uma tabela com as opções de tratamento durante o tratamento com BFs segundo Bagán (2013).

| ATOS CLÍNICOS | BFs ORAIS | BFs INTRAVENOSOS |
|---------------------------------|------------------|------------------|
| Detartragem | SIM | SIM |
| Endodontias | SIM | SIM |
| Obturações | SIM | SIM |
| Reconstruções | SIM | SIM |
| Talhados e alisamento radicular | TOMAR PRECAUÇÕES | TOMAR PRECAUÇÕES |
| Ortodontia | TOMAR PRECAUÇÕES | NÃO |
| Cirurgia periodontal | TOMAR PRECAUÇÕES | NÃO |
| Exodontia | TOMAR PRECAUÇÕES | NÃO |
| Implantes | TOMAR PRECAUÇÕES | NÃO |

Tabela 4: Opções de tratamento dentário durante o tratamento com BFs⁴.

Da mesma forma, estudos atuais de Oizumi (2016) propõem a substituição de BFs tradicionais por outras fórmulas experimentais contendo nitrogênio, porque eles não causam a mesma reação adversa na osteonecrose da maxila. No entanto, esses estudos estão atualmente em sua fase de desenvolvimento, são necessárias mais pesquisas antes de estabelecer esta estratégia como otimizada na prevenção²⁷.

5. Discussão

Muitos pacientes vêm aos nossos consultórios dentários tomando uma série de drogas, nos quais, os BFs nos afetam ao executar certos procedimentos.

Embora a frequência da osteonecrose por BFs é baixa, estamos interessados por a morbidade que produz na boca. A gestão deste tipo de lesões quando se apresenta é complicado devido à alta resistência apresentada pelo tratamento. Por tudo isto devemos ver os fatores que podem ser predisponentes ou aumentar o risco da sua aparição¹¹.

Experimentos realizados por Kiyama (2016)²⁶ em modelos animais como de que geram uma resposta inflamatória e necrose maxilar mostrando um efeito protetor dos fosforocarboxilatos em que se gera uma resposta inflamatória e necrose maxilar mostraram um efeito protetor dos fosfonocarboxilatos pela inibição dos transportadores de fosfato que introduzem esta molécula no interior celular, mediante a inibição dos transportadores de fosfato que introduzem esta molécula no interior celular, bloqueando os efeitos dos BFs e, portanto, pode ser usado como estratégia preventiva nessas circunstâncias.

Outeiriño-Fernández, A (2013)¹¹ fez uma revisão bibliográfica selecionando 14 artigos (serie de casos) com 43 casos de OMAB e descobriu que a mandíbula e a exodontia foram a localização e o procedimento odontológico mais frequente em relação às lesões descritas. A idade média dos pacientes foi de 71,94 anos e o sexo era feminino. O fármaco mais comumente utilizado foi o alendronato e a duração média do tratamento antes do início da osteonecrose foi de 48,25 meses.

Em um estúdio realizado por Pichardo, SEC e col (2013)¹² com uma amostra de 45 pacientes analisados retrospectivamente para conhecer si a OMAB era de origem dentária ou espontânea, concluíram que 44 de 45 casos era de origem dentária.

Izzoti, A e col (2013)¹³ concluíram em um estudo que a OMAB está relacionada com fatores de risco associados a mutagéneses ambiental e as interações de genes do ambiente. Fatores de risco exógeno incluem tabagismo, alcoolismo, infecção bacteriana e terapia com ciclosporina. Dentro dos fatores endógenos incluem doenças sistémicas tais como a diabetes ou hipertensão e polimorfismo de genes adverso que incluem o metabolismo (CYPs, MTHFR), trombose (fator V e protrombina) e destoxificação (MDR).

Na prática clínica, em um estudo realizado por Rosini, S e col (2015)⁷ a prevenção da OMAB incluem uma avaliação na história clínica previa à administração do fármaco; realizando procedimentos preventivos (tratamentos periodontal, exodontia de dentes com um mau prognóstico, tratamento endodôntico) iniciando os aminobifosfonatos apenas após a cicatrização, estabelecendo um regime de visitas e medidas higiênicas e que durante a administração dos BFs nenhum procedimento odontológico invasivo pode ser feito.

Leiazola-Cardesa IO e col (2016)¹⁴ fez uma revisão na qual investiga 4 parâmetros em pacientes tratados com BFs (hormona paratiroides, BFs, vitamina D, cálcio e osteonecrose mandibular. Os desequilíbrios gerados por a vitamina D e deficiências de cálcio, junto com múltiplas repercussões sistêmicas foram os resultados destes desequilíbrios em relação com a administração de BFs e algumas investigações indicam que podem estar associados a osteonecrose mandibular.

Passof, M (2013)¹⁵ fez uma revisão para determinar a utilidade do marcador serológico para BFs que é o Telopéptido C-terminal (CTX) como teste serológico para prever o risco de osteonecrose e conclui que não há um acordo sobre os valores de CTX como marcador bioquímico para prever o desenvolvimento da osteonecrose. As limitações que o estudo apresenta são as de ser uma amostra simples e as diferenças na interpretação relacionados com a administração oral versus intravenosa de esta droga, significa que não existe acordo. Em outro estudo realizado por Friedlander AH e col (2015)¹⁷ sugerem que cerca de um terço dos pacientes expostos a BFs orais expressam níveis deprimidos de CTX e apenas uma pequena minoria (2%) desenvolvem osteonecrose por BFs pós-exodontia e que o paciente deve ser informado das vantagens e desvantagens do teste de CTX.

No que se diz respeito à colocação de implantes em este tipo de pacientes, Chada, GK e col (2013)¹⁷ sugerem que uma história clínica de BFs orais ou intravenosos não som uma contraindicação absoluta para a colocação de implantes dentários e que podem osteointegrar-se com sucesso nestes pacientes. Os estudos disponíveis sobre este tema som de moderado a débil pelo que sugerem um estudo maior na população.

Outros autores como Ata-Ali, J e col (2016)¹⁸ também indicam que não há evidências de que os BFs tenham um impacto negativo na sobrevivência de um implante e que não se reduz o sucesso de um implante dentário.

Esses fatos destacam a necessidade de aprofundar os mecanismos de osteogênese e osteonecrose maxilar sensível à dose e do tempo de tratamento com BFs. A importância de reconhecer os mecanismos celulares como as interatividades moleculares produzidas devida à presença dessas drogas comumente usadas na clínica são essenciais para bloquear ou inibir os processos de osteonecrose associados aos tratamentos de longa duração em pacientes oncológicos em fase metastática.

Para o avanço neste campo de estudo, é necessário coordenar as ferramentas diagnósticas e terapêuticas que permitem afrontar os efeitos secundários derivados dos BFs.

6. Conclusão

Após uma extensa análise deste trabalho e da compilação bibliográfica de vários autores podemos chegar às seguintes conclusões e de acordo com os objetivos propostos conclui-se que:

1. A significativa vantagem na diminuição da progressão tumoral óssea em mieloma e cancro de mama metastático que os BFs trazem contribui para que estas drogas sejam necessárias para tratar este tipo de doenças. São um tipo de drogas que devem ser usadas com cautela, especialmente em aspetos preventivos.

Em termos de suas ações podemos dizer que a diminuição da reabsorção óssea é a principal característica, essencial para tratar certas doenças, com ação antiangiogénica, indução da apoptose dos osteoclastos reduzindo assim a sua atividade e também produzem uma alteração no remodelado ósseo. Como resumo dizer que os BFs provocam uma alteração a nível ósseo aumentando a atividade osteoblástica e reduzindo a atividade osteoclástica.

Em relação às ações sobre a área oral, o estudo dos estádios da necrose descritos a nível ósseo associadas ao uso destes fármacos revela que a osteonecrose mandibular pode progredir seriamente podendo causar fraturas mandibulares ou comprometer estruturas nobres impedindo a sua função.

2. As medidas preventivas a ter em conta antes de iniciar o tratamento com BFs orais e intravenosos dirigem-se a fazer todos os tratamentos cirúrgico-dentários necessários, assim como avaliar o estado dos dentes que têm um mau prognóstico a curto ou médio prazo e ponderando por vezes a sua exodontia.

Em termos de prevenção durante o tratamento com BFs orais e intravenosos é muito importante conhecer o tempo de exposição, dose fornecida ou tipo de BFs que como vários autores indicam. O ácido zolendrónico e pamidronato são os que maior número de casos de osteonecrose causam, então, nesses pacientes há que ser muito cauteloso com os tratamentos a realizar. Um bom atendimento odontológico antes de começar o tratamento com BFs contribuirá para uma melhora de qualidade de vida do paciente no caso de ter de fazer algum tratamento dentário invasivo. O consentimento informado do paciente deve ser obrigatório assim como uma boa explicação sobre possíveis complicações que possam surgir.

3. Os tratamentos e protocolos de cirurgia maxilar propostos devem ser os mais conservadores possíveis, embora em estadios mais avançados o tratamento radical poderá ser necessário. Uma boa colaboração entre a equipa odontológica e o oncologista responsável é muito importante para cumprir com êxito este desafio.

7. Bibliografía

1. Nobel C. Necrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos. Quintessence Internacional. 2011; 24(6): 323- 329.
2. Picardo SN, Rodriguez Genta SA, Rey E. Osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos en pacientes osteoporóticos. Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial 2015April-June; 37(2): 103-7.
3. Wolff TF, Grötz KA. Periodontitis y bifosfonatos. Quintessence Internacional 2016; 4(2): 136-144.
4. Bagán JV, Carbonell E, Hens E. Osteonecrosis de los maxilares por fármacos. En: JV Bagán Sebastián. Medicina Oral S.L. Medicina y Patología Bucal. Valencia 2013: 424-440.
5. Reiner B, Tresckow EV. Pharmacological Aspects of Antiresorptive Drugs: Bisphosphonates and Denosumab. S.Otto. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. Springer; 2015, 25(2): 1-15.
6. Otto S, Tröltzsch M, Ristow O, Pautke C. Osteonecrosis maxilar asociada a fármacos. Quintessence Internacional, 2015; 3(2): 88-95.
7. Rosini S, Rosini S, Bertoldi I, Frediani B. Understanding bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: uses and risks. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015. Sep;19(17): 3309-17.
8. Bagán Sebastián JV, Margaix M, Sarrión Pérez G, Marzal Gamarra C, Silvestre Rangil J. Cuadro clínico y diagnóstico de la osteonecrosis de los maxilares por bifosfonatos. J Clin Odont. 2014; 34(3): 1-15.
9. Sartori P, Rajcovich G, Taborda N, Saleme Daza MC, Nally C. Osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonates. A case report. Revista Argentina de Radiología January-March 2015, 79(1): 40-6.
10. Coello Suanzes JA, Lledó Villar E. Recomendaciones en la prevención y manejo de la osteonecrosis maxilar por bifosfonatos. J Clin Dental 2013; 11(5): 524-9.
11. Outeiriño-Fernández A. Osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy in primary osteoporosis. Review of the literature. An Sist Sanit Navar. 2013 Jan-Apr; 36(1):87-97.

12. Pichardo SE, Van Merkesteyn JP. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: spontaneous or dental origin? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013 Sep; 116(3): 287-92.
13. Izzotti A, Menini M, Pulliero A, Dini G, Cartiglia C, Pera P, Baldi D. Bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaw: the role of gene-environment interaction. *J Prev Med Hyg.* 2013 Sep; 54(3): 138-45.
14. Leizaola-Cardesa IO, Aguilar-Salvatierra A, Gonzalez-Jaranay M, Moreu G, Sala-Romero MJ, Gómez-Moreno G. Bisphosphonates, vitamin D, parathyroid hormone, and osteonecrosis of the jaw. Could there be a missing link? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016 Mar 1; 21(2): 236-40.
15. Pasoff M. C-terminal cross-linking telopeptide as a serologic marker for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: review of 2 cases. *J Can Dent Assoc.* 2013; 79: 51.
16. Friedlander AH, Chang TI, Hazboun RC, Garrett NR. High C-Terminal Cross-Linking Telopeptide Levels Are Associated With a Minimal Risk of Osteonecrosis of the Jaws in Patients Taking Oral Bisphosphonates and Having Exodontia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015 Sep; 73(9): 1735-40.
17. Chadha GK, Ahmadieh A, Kumar S, Sedghizadeh PP. Osseointegration of dental implants and osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate therapy: a systematic review. *J Oral Implantol.* 2013 Aug; 39(4): 510-20.
18. Ata-Ali J, Ata-Ali F, Peñarrocha-Oltra D, Galindo-Moreno P. What is the impact of bisphosphonate therapy upon dental implant survival? A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2016 Feb; 27(2): 38-46.
19. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, KoKa S, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2011; 142(11): 1243-1251.
20. Junquera LM, Martín R. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Recomendaciones de la sociedad española de cirugía oral y maxilofacial (SECOM). *Cient dent* 2008; 5(3): 229-237.

21. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Bifosfonatos e implantes dentales: un metaanálisis. *Quintessence Internacional*, 2016; 4(8): 620-643.
22. Scully C, Bagán JV, Marco Carrozo, Flaitz CM, Gandolfo S. Osteonecrosis mandibular relacionada con bifosfonatos. Diagnóstico diferencial por localización. LA Moreno López. *Guía de Bolsillo de Enfermadades Orales 1*. España: Elsevier; 2013.157-328
23. Coelho AI, Gomes PS, Fernandes MH. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos. Parte I: Etiologia e Apresentação Clínica. *Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac* 2010; 51: 95-101.
24. Souza LN, Souza ACRA, Mari VFA, Borges APN, Alvarenga RL. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bisfosfonatos: Revisão da Literatura e Apresentação de um Caso Clínico. *Rev Port Estomatol Cir Maxilofac* 2009; 50: 229-236.
25. Kajizono M, Sada H, Sugiura Y, Soga Y, Kitamura Y, Matsuoka J, Sendo T. Incidence and risk factors of osteonecrosis of the jaw in advanced cancer patients after treatment with zoledronic acid or denosumab: a retrospective cohort study. *Biol Pharm Bull* 2015; 38(12): 1850-5.
26. Kiyama T, Tsuchiya M, Okada S, Oizumi T, Yamaguchi K, Sasaki K, Sugawara S, Endo Y. Phosphonocarboxylates can protect mice against the inflammatory and necrotic side effects of nitrogen-containing bisphosphonates by inhibiting their entry into cells via phosphate transporters. *Biol Pharm Bull* 2016; 39(5): 712-720.
27. Oizumi T, Yamaguchi K, Sato K, Takahashi M, Yoshimura G, Otsuru H, Tsuchiya M, Hagiwara Y, Itoi E, Sugawara S, Takahashi T, Endo Y. A strategy against the osteonecrosis of the jaw associated with nitrogen-containing bisphosphonates (N-BPs): attempts to replace N-BPs with the non-N-BP etidronate. *Biol Pharm Bull* 2016; 39(9): 1549-1554.
28. Pedrazzoli M, Autelitano L, Biglioli, F. Prevention of bisphosphonate-related mandibular fractures. *Acta otorhinolaryngologica italica* 2016; 36: 317-320.
29. Fassio A, Bertoldo F, Idolazzi L, Viapiana O, Rossini M, Gatti D. Drug-induced osteonecrosis of the jaw: the state of the art. *Reumatismo* 2017; 69: 9-15.
30. Tardast A, Sjöman R, Loes S, Abtahi J. Bisphosphonate associated osteomyelitis of the jaw in patients with bony exposure: prevention, a new way of thinking. *J Appl Oral Sci*. 2015; 23(3): 310-4.

31. Fatih Sentürk M, Cimen E, Mine Tuzuner Oncul A, Cambazoglu M. Oncologists awareness about bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws. *J Pak Med Assoc* 2016; 66 (7): 1-4.
32. Choi WS, Lee JI, Yoon HJ, Min CK, Lee SH. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a preliminary retrospective study of 130 patients with multiple myeloma. *Maxillofacial plastic and reconstructive surgery* 2017; 39: 1-7.
33. Bocanegra Pérez MS. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bisfosfonatos. Tesis doctoral. Universidad de las Palmas de Gran Canaria. 2010.
34. Manzano Moreno FJ. Efecto de los bisfosfonatos sobre el osteoblasto. Tesis doctoral. Universidad de Granada. 2016.
35. García García F, Torres Carranza E, Pereira Maestre M, Jiménez Villagrán R, Torres Lagares D, Gutierrez Pérez JL. Osteonecrosis mandibular relacionadas con el uso de bifosfonatos. Protocolo de actuación y casos clínicos. *Sociedad Española de cirugía bucal* 2008; 16-28.
36. Barrientos Lezcano FJ, Peral Cagigal B, de la Peña Varela G, Sánchez Cuéllar LA, García Cantera JM, Serrat Soto A, Verrier Hernández A. Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws: prevention and therapeutic approach. *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac* 2007; 29(5): 309-317.
37. Poxleitner P, Engelhardt M, Schmelzeisen R, Voss P. The prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Deutsches Arzteblatt International* 2017; 114: 63-69.
38. Junquera LM, Martín-Granizo R. Diagnosis, prevention, and treatment of bishposphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Recommendations of the spanish society of oral and maxillofacial surgery (SECOM). *Rev Esp Cir Oral y Maxilofac* 2008; 30(3): 145-156.
39. Mortazavi H, Baharband M. Review of common conditions associated with periodontal ligament widening. *Imaging science in dentistry* 2016; 46: 229-237.
40. Bermúdez Bejarano EB, Serrera-Figallo MA, Gutiérrez Corrales A, Romero Ruiz MM, Castillo de Oyagüe R, Gutiérrez Pérez JL, Torres Lagares D. Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated with oral and intravenous bisphosphonates. *J Clin Exp Dent*. 2017; 9: 141-9.

8. Anexos

Anexo 1. REGISTO DOS ATOS CLÍNICOS 2016/17

1. Estágio em Clínica Geral Dentária

O Estágio em clínica geral dentária foi realizado na Clínica Doutor Filinto Mota, no Instituto Universitário de Ciências da Saúde, em Gandra - Paredes, ao longo do ano letivo 2016/17. Foi supervisionado pelos distintos mestres da universidade, onde foram aplicados os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo de 5 anos de curso, proporcionando assim competências médico-dentárias necessárias para o exercício da profissão.

Os atos realizados neste estágio estão discriminados na seguinte tabela:

| Ato clínico | Número de atos (operador) | Número de atos (assistente) | Total atos |
|-------------------------|---------------------------|-----------------------------|------------|
| Destarizações | 1 | 4 | 5 |
| Dentisteria | 7 | 4 | 11 |
| Endodontia 1ª sessão | 1 | 1 | 7 |
| Endodontia 2ª sessão | 3 | 1 | 4 |
| Endodontia sessão única | 2 | 0 | 2 |
| Exodontias | 2 | 3 | 5 |
| Conserto de prótese | 0 | 1 | 1 |

4. Estágio em Saúde Oral e Comunitária

A unidade de ESOC contou com a supervisão do Professor Doutor Paulo Rompante. Durante uma primeira fase foi desenvolvido um plano de atividades que visava alcançar a motivação para a higiene oral através de sessões de esclarecimento junto dos grupos abrangidos pelo PNPSO (Plano Nacional de Promoção de Saúde Oral).

Numa segunda fase procedeu-se à implementação propriamente dita do PNPSO junto da comunidade infantil, nomeadamente junto de crianças inseridas no ensino Pré- escolar e Primeiro Ciclo do Ensino Básico. Desta forma, e após a execução de um cronograma e plano de atividades, procedeu-se à visita de distintas escolas.

Para além das atividades inseridas no PNPSO, realizou-se um levantamento de dados epidemiológicos recorrendo a inquéritos fornecidos pela OMS (Organização Mundial de Saúde).

As atividades realizadas ao longo deste estágio encontram-se discriminadas na tabela seguinte:

| Datas | Atividade |
|-----------------|--|
| 31 Janeiro | <ul style="list-style-type: none">• Reunião com a coordenadora da escola para aceitação e revisão do cronograma;• Verificar as condições da escola. |
| 7 de Fevereiro | <ul style="list-style-type: none">• Apresentação lúdica em pwp para a educação e motivação à higiene oral. |
| 14 de Fevereiro | <ul style="list-style-type: none">• Apresentação lúdica em pwp para a educação e motivação à higiene oral.• Levantamento dos primeiros dados epidemiológicos. |
| 21 de Fevereiro | <ul style="list-style-type: none">• Levantamento de dados epidemiológicos. |

5. Estágio em Clínica Hospitalar

O Estágio em Clínica Hospitalar foi realizado no hospital concertado da Universidade Hospital Da Senhora de Oliveira em Guimarães, no período (de 03/07/17 a 07/07/2017, do 24/07/2017 a 28/07/2017 e de 7/08/2017 a 11/08/2017, sob a supervisão dos distintos professores da CESPU.

A possibilidade de atuação do aluno em pacientes com necessidades mais complexas, tais como: pacientes com limitações cognitivas e/ou motoras, patologias orais, doentes polimedicados, portadores de doenças sistémicas, entre outros, revelou-se a grande virtude deste estágio.

Desta forma, este estágio assumiu-se como uma componente fundamental sob o ponto de vista da formação Médico-Dentária.

Os atos clínicos realizados neste estágio estão discriminados na seguinte tabela:

| Ato clínico | Número de atos (operador) | Número de atos (assistente) | Total |
|----------------------------|----------------------------------|------------------------------------|--------------|
| Destartarizações | 11 | 2 | 13 |
| Dentisteria | 30 | 3 | 33 |
| Pulpectomia | 1 | 0 | 1 |
| Endodontia 1ªsessão | 3 | 0 | 3 |
| Endodontia 2ªsessão | 2 | 0 | 2 |
| Exodontias | 31 | 5 | 36 |

CLÍNICA ODONTOPEDIÁTRIA III

| DATA | TRATAMENTO | Nº DE FICHA | OBS |
|-------------|--|--------------------|------------|
| 19-10-16 | Restauração a compósito em 84..... | 2016/00898. | Operador |
| 09-11-16 | Restauração ionómero de vidro em 75..... | 2.016/00898 | Operador |
| 30-11-16 | Restauração ionómero de vidro em 85..... | 2016/00898 | Operador |
| 04-01-17 | Restauração ionómero de vidro em 75 e 74D..... | 2016/00898 | Operador |

| | | | |
|----------|---|------------|----------|
| 15-02-17 | Restauração ionómero de vidro em 64..... | 2016/00898 | Operador |
| 08-03-17 | Restauração a compósito A2 em 51, 61 e 62..... | 2016/00898 | Operador |
| 29-03-17 | Restauração a compósito A1 em 51, 61 e 62..... | 2016/00898 | Operador |
| 26-04-17 | Restauração a compósito em 47 e selante de fissuras em 46..... | 2016/00384 | Operador |
| 14-06-17 | Restauração (CaOH2 + ionómero de vidro) em 85..... | 2017/00155 | Operador |
| 14-06-17 | Restauração a compósito em 65..... | 2016/00134 | Operador |

CLÍNICA CONSERVADORA III

| DATA | TRATAMENTO | Nº DE FICHA | OBS |
|----------|-------------------------------|-------------|----------|
| 18-10-16 | Restauração 23D | 2015/01792 | Operador |
| 08-11-16 | Endodontia sessão única em 23 | 2013/01571 | Operador |
| 29-11-16 | Restauração 23 | 2013/01571 | Operador |
| 30-11-16 | Endodontia sessão única em 15 | 2016/01481 | Operador |
| 02-11-16 | 2ª sessão endodontia 17 | 2016/00814 | Operador |
| 03-01-17 | 2ª sessão endodontia em 25 | 2015/00038 | Operador |
| 03-01-17 | Endodontia sessão única em 22 | 2016/000 | Operador |
| 23-01-17 | Restauração em 22 | 2016/01172 | Operador |
| 07-03-17 | Restauração em 25 | 2017/ 263 | Operador |
| 28-03-17 | Restauração em 25 | 2016/01172 | Operador |
| 23-05-17 | Restauração em 22 | 2017/00645 | Operador |
| 23-05-17 | Restauração em 23 | 2016/01172 | Operador |

CLÍNICA REABILITAÇÃO ORAL III

| DATA | TRATAMENTO | Nº DE FICHA | OBS |
|----------|--|-------------|----------|
| 29-09-16 | Impressão para prótese esquelética superior | 2015/00970 | Operador |
| 07-11-16 | Prova estrutura metálica de esquelético. | 2015/00970 | Operador |
| 17-02-17 | Impressão para modelos de estudo | 2013/01344 | Operador |
| 27-03-17 | Retocar talhado em 23 e 25 , impressão definitiva e colocar provisório 3 dentes | 2017/00303 | Operador |
| 22-05-17 | Impressão para acrescentar 23 em ppr e conserto sem perda de fragmento em inferior | 2013/01265 | Operador |

CLÍNICA CIRÚRGICA E PERIODONTAL III

| DATA | TRATAMENTO | Nº DE FICHA | OBS |
|----------|---|-------------|----------|
| 29-09-26 | Destartarização e exodontia RR 36 | 2016/01172 | Operador |
| 20-10-16 | Triagem e destartarização | 2015/01792 | Operador |
| 28-11-16 | Triagem, destartarização e exodontia 18 | 2016/01481 | Operador |
| 23-01-17 | Triagem e orçamento | 2017/00126 | Operador |
| 25-01-17 | Triagem e exodontia 22 | 2017/00141 | Operador |
| 17-02-17 | Triagem e destartarização | 2017/00303 | Operador |
| 24-04-17 | Triagem e destartarização | 2017/00645 | Operador |
| 25-05-17 | Avaliar lesão na língua | 2017/00783 | Operador |
| 12-06-17 | Exodontia do dente nº 16 | 2013/00053 | Operador |

Anexo 2. Permissão para usar imagens

1. Fotos para tesina osteonecrosis?

Recibidos

x

2. pablolopezrebo pablolopezrebo@gmail.com

19 may

ara bagan

Buenas tardes profesor, disculpe las molestias, mi nombre es Pablo López Rebollido de La Coruña, alumno de 5 de odontología en Portugal y redactando tesina de 30 páginas de osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos, el motivo del presente mensaje era para pedirle un favor, si es posible que alguien pueda enviarme alguna foto de los estadios de la osteonecrosis de su libro Medicina y Patología Bucal para poder mejorar la tesina la cual sólo va a ser imprimida para cumplir con los requisitos para la obtención de la licenciatura, en ningún caso para su comercialización.

Sin más, reciba un cordial saludo, espero ansioso su respuesta.

Enviado desde mi dispositivo Samsung

3. Jose V Bagan Jose.V.Bagan@uv.es

24 may.

para mí

Hola Pablo:

Tienes mi permiso para utilizar las fotos de mis libros, en tu TFG, pero te ruego que como me señalan, cites la procedencia de las fotografías.

Un saludo,

Jose Vte. Bagan

Director de la Escuela de Doctorado de la Universidad de Valencia

Catedrático de la Universidad de Valencia

Jefe de Servicio del Hospital General Universitario Valencia

CLÁUSULA DE CONFIDENCIALIDAD

Este mensaje ha sido generado desde una cuenta de la Universitat de València para los fines propios de la institución. Su contenido se considera confidencial y, salvo que la naturaleza del mismo así lo exija, no está permitida su reproducción o distribución sin la autorización expresa. Si Vd. ha recibido indebidamente el correo le rogamos que advierta de ello al remitente y proceda a su eliminación. En el sitio web institucional de la Universitat de València puede consultar nuestras condiciones de uso y políticas de privacidad en el envío de correo electrónico (<http://links.uv.es/ZkR7Dsl>, <https://links.uv.es/9yrTPmm>). Cualquier incidencia relacionada con la recepción de nuestros correos electrónicos y en particular las relativas a la seguridad y confidencialidad pueden ser comunicadas a lopd@uv.es.

CLÀUSULA DE CONFIDENCIALITAT

Aquest missatge ha estat generat des d'un compte de la Universitat de València per a les finalitats pròpies de la institució. El seu contingut es considera confidencial i, llevat que la seua naturalesa així ho exigisca, no se'n permet la reproducció o distribució sense autorització expressa. Si heu rebut indegudament el correu, us demanem que advertiu d'aquest fet al remitent i que l'elimineu. En el lloc web institucional de la Universitat de València podeu consultar les nostres condicions d'ús i polítiques de privacitat pel que fa a l'enviament de correu electrònic (<http://links.uv.es/E0GKasq>, <http://links.uv.es/26uC3dX>). Podeu comunicar qualsevol incidència relacionada amb la recepció dels nostres correus electrònics, i en particular aquelles que es relacionen amb la seguretat i la confidencialitat, mitjançant lopd@uv.es.

CONFIDENTIALITY CLAUSE

This message has been sent from a Universitat de València email account for the institution's own purposes. Its content and any files transmitted with it are intended solely for the use of the individual or entity to whom they are addressed and are considered confidential, except where justified by their specific nature. If you are not the named addressee, you should not disseminate, distribute or copy this email without consent. If you received this email in error, please notify the sender immediately and delete this email from your system. Please check out terms of use and privacy policies regarding the sending of emails (<http://links.uv.es/BBz6HG5>, <http://links.uv.es/GAk63v0>) at the Universitat de València institutional website. Any incident arising from the reception of our e-mails and, specifically from security and confidentiality issues, can be communicated to lopd@uv.es.