

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

Giovanna Tavares Bicalho

**Abordagem medicamentosa no tratamento da osteorradição: revisão de
literatura**

Juiz de Fora
2025

Giovanna Tavares Bicalho

**Abordagem medicamentosa no tratamento da osteorradionecrose: revisão de
literatura**

Monografia apresentada à disciplina Trabalho de Conclusão de Curso da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora – *Campus* Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do título de Cirurgiã-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Breno Nogueira Silva

Juiz de Fora
2025

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Bicalho, Giovanna Tavares.

Abordagem medicamentosa no tratamento da osteorradição:
revisão de literatura / Giovanna Tavares Bicalho. -- 2025.
29 f.

Orientador: Breno Nogueira Silva

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Odontologia, 2025.

1. osteorradição. 2. pentoxifilina. 3. tocoferol. 4. clodronato.
5. tratamento medicamentoso. I. Silva, Breno Nogueira, orient. II.
Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
REITORIA – FACODONTO – Coordenação do Curso de Odontologia

Giovanna Tavares Bicalho

**Abordagem medicamentosa no tratamento da osteorradionecrose:
revisão de literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Cirurgiã-Dentista.

Aprovado em 19 de fevereiro de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Breno Nogueira Silva
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Fabricio Tinoco Alvim de Souza
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Me. Arnaud Alves Bezerra Júnior
Universidade Federal de Juiz de Fora

Dedico este trabalho à minha mãe,
Maria Aparecida, e ao meu pai, José
Aurélio, por todo apoio e carinho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, primeiramente, por me permitir cursar Odontologia em uma universidade federal, quando nem mesmo eu acreditava ser possível, especialmente em Juiz de Fora, uma cidade que gostei muito e que não fica tão longe de casa. Sou grata por ter me dado sabedoria, força, determinação e coragem, além de iluminar cada passo da minha trajetória.

Agradeço à minha mãe, Maria Aparecida, por ser minha base, meu apoio, meu aconchego e por vibrar com todas as minhas conquistas. Tudo o que estou alcançando é reflexo do seu carinho e amor. Agradeço ao meu pai, José Aurélio, que mesmo sendo bravo e rigoroso, nunca deixou que me faltasse nada e sempre proporcionou o melhor para mim. Eu amo vocês com todo o meu coração.

Ao meu namorado, João Vitor, sou grata por dividir a vida comigo, por me apoiar durante minha trajetória na faculdade e, mesmo que distante, ser meu confidente e admirador.

Agradeço à minha família e, principalmente, ao meu irmão Rafael, por ser o melhor irmão que eu poderia ter e por me dar de presente um sobrinho tão lindo como o Matheus. Agradeço também às minhas madrinhas, Roseli e Karla, por todo carinho e cuidado comigo, pois sempre foram como mães para mim.

Aos meus amigos de faculdade, deixo minha gratidão, em especial Magali, Danton, Bárbara Martins, Bárbara Maduro, Mariana, Amadeu, Ana Rita, Clara, Luísa e Marcela, que dividiram comigo os desafios da faculdade, sempre tornando os dias mais leves e divertidos. Agradeço à minha dupla da faculdade, Julia, que dividiu comigo os desafios e aprendizagens nos atendimentos aos pacientes. Agradeço à minha amiga, Carol, que dividiu comigo o apartamento e os desafios de morar longe de casa. Agradeço também à minha amiga lany, que apresentou à Odontologia e me motivou a seguir essa carreira.

Aos meus professores, sou imensamente grata por todos os ensinamentos, em especial ao meu orientador, Breno, por sua orientação e apoio na construção deste trabalho.

Por fim, agradeço a todas as pessoas que, de alguma forma, cruzaram meu caminho e contribuíram para que eu chegasse até aqui.

RESUMO

A osteorradionecrose (ORN) é uma complicação da radioterapia que afeta pacientes tratados para câncer de cabeça e pescoço, caracterizada por necrose óssea persistente sem evidência de recorrência tumoral. Seu manejo pode envolver abordagens cirúrgicas e não cirúrgicas, sendo os protocolos PENTO (pentoxifilina e tocoferol) e PENTOCLO (pentoxifilina, tocoferol e clodronato) alternativas terapêuticas promissoras. Esta revisão narrativa da literatura analisou estudos publicados entre 2005 e 2023 sobre o uso dessas medicações no tratamento da ORN. Os resultados sugerem que o PENTO e o PENTOCLO promovem melhora clínica significativa, especialmente em casos iniciais, podendo evitar intervenções cirúrgicas invasivas. Fatores como tabagismo e consumo de álcool influenciam negativamente a resposta ao tratamento. Além disso, a formulação líquida de PENTO pode ser útil para pacientes com disfagia pós-radioterapia, apesar de potenciais efeitos colaterais gastrointestinais. Conclui-se que a terapia medicamentosa representa uma opção eficaz e acessível, mas que requer mais estudos clínicos robustos para padronização de doses e duração do tratamento.

Palavras-chave: osteorradionecrose; pentoxifilina; tocoferol; clodronato; tratamento medicamentoso.

ABSTRACT

Osteoradionecrosis (ORN) is a complication of radiotherapy affecting patients treated for head and neck cancer, characterized by persistent bone necrosis without evidence of tumor recurrence. Its management may involve surgical and non-surgical approaches, with PENTO (pentoxifylline and tocopherol) and PENTOCLO (pentoxifylline, tocopherol, and clodronate) being promising therapeutic alternatives. This narrative literature review analyzed studies published between 2005 and 2023 on the use of these medications in ORN treatment. Results suggest that PENTO and PENTOCLO promote significant clinical improvement, especially in early-stage cases, potentially avoiding invasive surgical interventions. Factors such as smoking and alcohol consumption negatively influence treatment response. Additionally, the liquid formulation of PENTO may be useful for patients with post-radiotherapy dysphagia, despite potential gastrointestinal side effects. It is concluded that drug therapy represents an effective and accessible option, but more robust clinical studies are needed to standardize doses and treatment duration.

Keywords: osteoradionecrosis; pentoxifylline; tocopherol; clodronate; drug therapy.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

MRONJ	osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos
OHB	oxigenoterapia hiperbárica
ORN	osteorradiationecrose
PENTO	pentoxifilina e tocoferol
PENTOCLO	pentoxifilina, tocoferol e clodronato

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	PREPOSIÇÃO.....	11
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	12
4	REVISÃO DE LITERATURA.....	13
5	DISCUSSÃO.....	23
6	CONCLUSÃO.....	27
	REFERÊNCIAS.....	28

1 INTRODUÇÃO

A osteorradionecrose (ORN) dos maxilares é uma complicação da radioterapia que pode ocorrer em pacientes tratados para câncer de cabeça e pescoço (Chronopoulos, 2018). Devido à sua tendência à progressão, na maioria das vezes exigindo múltiplas intervenções cirúrgicas ou medicamentos a longo prazo para controlar a doença, a ORN é considerada uma doença difícil de tratar (Morais, 2024). Ela é caracterizada pela presença de tecido ósseo exposto na área irradiada, que permanece sem cicatrização por um período mínimo de três meses, sem evidência de recorrência tumoral. Essa condição pode resultar em dor significativa, perda de função e alterações estéticas para o paciente, além de apresentar um grande desafio clínico (Chronopoulos, 2018).

O tratamento da ORN varia conforme a gravidade e extensão da lesão, podendo incluir tanto abordagens não cirúrgicas quanto cirúrgicas. O objetivo principal do tratamento é remover o tecido necrótico, aliviar sintomas e restaurar a funcionalidade e a estética do paciente. As opções de tratamento não cirúrgico incluem antibióticos, limpeza local com enxaguantes e oxigenoterapia hiperbárica (OHB). Já as intervenções cirúrgicas podem envolver curetagem, sequestrectomia, mandibulectomia marginal ou até mandibulectomia segmentar, dependendo da extensão da necrose óssea (Hato, 2021).

Recentemente, o uso combinado de pentoxifilina e tocoferol (PENTO) ou pentoxifilina, tocoferol e clodronato (PENTOCLO), tem mostrado eficácia como alternativas terapêuticas para a ORN. A pentoxifilina é uma metilxantina que atua como inibidora da fosfodiesterase, apresentando efeitos hemorreológicos que reduzem a viscosidade sanguínea, diminuem os níveis séricos de TNF- γ e aumentam a deformabilidade dos glóbulos vermelhos, melhorando o fluxo sanguíneo locorregional em áreas previamente irradiadas (Bohn, 2016). Além disso, a pentoxifilina reduz os níveis de fibrinogênio plasmático e aumenta a atividade fibrinolítica, favorecendo o processo de cicatrização.

O tocoferol (vitamina E), por sua vez, é um potente antioxidante que protege as membranas fosfolipídicas contra o dano oxidativo, o que também contribui para a regeneração dos tecidos afetados (Bohn, 2016). Já o clodronato é um bisfosfonato que interfere negativamente na atividade dos osteoclastos e, conseqüentemente, na

reabsorção óssea. Ele também encurta a vida dos osteoclastos e reduz o recrutamento de osteoclastos da medula óssea (Lyons, 2017).

Este estudo foi realizado visto que a ORN é uma doença de difícil controle, em que não há ainda um tratamento bem estabelecido.

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão narrativa da literatura sobre o uso de medicações, como a pentoxifilina, o tocoferol e o clodronato, no tratamento da osteorradição dos maxilares.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram incluídos estudos clínicos retrospectivos e prospectivos, publicados entre 2005 e 2023, que investigaram o tratamento da ORN por meio do protocolo PENTO/PENTOCLO. A busca foi realizada na base e dados Pubmed, abrangendo artigos em inglês e português. Além disso, foram considerados artigos referenciados em estudos relevantes. Foram excluídos estudos in vitro, revisões de literatura simples e relatos de casos.

4 REVISÃO DE LITERATURA

Delanian, Depondt e Lefaix (2005) realizaram um estudo clínico onde analisaram a eficácia da pentoxifilina e tocoferol (PENTO), e também PENTO potencializado por clodronato (PENTOCLO). Foram incluídos 18 pacientes ambulatoriais com critérios clínicos e radiográficos de ORN da mandíbula, que não apresentaram melhora após pelo menos 2 meses de tratamento conservador convencional. Previamente ao protocolo PENTOCLO, os indivíduos receberam antibióticos e corticoides por 2 a 4 semanas, que consistiu em 2 g/dia de amoxicilina-clavulanato, 50 mg/dia de fluconazol e 16 mg/dia de metilprednisolona, conforme os sinais clínicos de infecção. Após estas medicações foi observada uma melhora clínica de 10% dos sintomas, com redução da dor e da purulência. Oito pacientes (44%) tiveram desenvolvimento espontâneo de ORN e 10 (56%) tiveram em consequência de trauma. No estudo, o grupo I, composto por 10 pacientes, foi tratado com uma dose oral de 800 mg/dia de pentoxifilina e 1.000 UI/dia de tocoferol (vitamina E). Esta administração foi realizada inicialmente por pelo menos 6 meses e, posteriormente, pelo tempo conforme foi observada a regressão clínica. O grupo II, de 8 pacientes com idades de 11 a 18 anos e ORN mais grave que o grupo I, recebeu a combinação de pentoxifilina e tocoferol, com 1.600 mg/dia de clodronato por 5 dias na semana e 1g/dia ciprofloxacina e 16mg/dia de metilprednisolona por 2 dias na semana durante pelo menos 6 meses até a cobertura da mucosa. Dezesesseis pacientes apresentavam lesão com osso exposto inferior a 2 cm. Outros 2 pacientes apresentavam lesão de 4 cm e 6 cm. O tratamento foi bem tolerado. Todos os pacientes apresentaram regressão da lesão, com um tempo médio de 6 meses para completar a recuperação. Dos 18, 16 (89%) tiveram cicatrização completa da mucosa e 2 tiveram regressão de 75% aos 6 meses. O tratamento PENTOCLO se mostrou eficaz na redução da ORN.

Delanian *et al.* (2011) realizaram um estudo para avaliar a eficácia máxima do protocolo PENTOCLO e o tempo para alcançá-la, definindo a duração ideal do tratamento até que a cura da ORN seja estabelecida. Foram incluídos 54 pacientes. Para permitir uma maior penetração do PENTOCLO, um mês antes da inclusão, todos os pacientes receberam por 4 semanas um tratamento com 20 mg/dia de prednisona, 2 g/dia amoxicilina-clavulanato, 1 g/dia de ciprofloxacina e 50 mg/dia de fluconazol, o que melhorou sintomas de dor e purulência em 20%. Cada paciente recebeu diariamente uma combinação de 400 mg de pentoxifilina administrada duas vezes ao

dia (800 mg/dia), acompanhada de 500 UI de tocoferol duas vezes ao dia (1.000 UI/dia) e 1.600 mg/dia de clodronato, tomado uma vez ao dia de segunda a sexta-feira (5 dias por semana). Nos finais de semana (2 dias por semana), o tratamento incluía 20 mg de prednisona junto com 1.000 mg de ciprofloxacino. Segundo os autores, a dose de PENTOCLO foi baseada em dados farmacocinéticos, no uso clínico e na segurança a longo prazo em outras doenças, e em diversas variações de doses determinadas por tentativas e erros feitas pelos autores. Neste estudo, a dose foi reduzida de 1.200 mg para 800 mg/dia a fim de minimizar os efeitos adversos em pacientes sem doença vascular. A quantidade de tocoferol garantiu uma atividade antioxidante adequada, além de promover a sinergia com a pentoxifiina (aumentada de 500 para 1.000 mg/dia). A redução da administração de clodronato de 7 para 5 dias por semana foi suficiente para manter sua ação antimicrofágica sem comprometer os níveis de cálcio. Já o esquema de prednisona e ciprofloxacino durante dois dias por semana forneceu um efeito anti-inflamatório e antisséptico agudo de forma intermitente. Doze dos 54 pacientes (22%) apresentaram efeitos adversos mínimos como náusea-epigastria, astenia, cefaleia, vertigem, insônia e diarreia. O tempo médio de tratamento a longo prazo foi de 16 meses. Todos os pacientes responderam ao tratamento e à gravidade dos sintomas diminuiu exponencialmente. Dois terços (36/54) dos pacientes tratados foram submetidos a sequestrectomia, onde tiveram um nível de melhora local e depois uma melhor cura, após a remoção de corpo estranho com purulência. A idade do paciente, o tempo desde a radioterapia, os fatores desencadeantes, os tratamentos anteriores ou o tipo de tratamento do câncer não tiveram efeito sobre a progressão da cura da ORN. Em 69% dos pacientes (37/54) houve uma melhora rápida e restauração total do tecido após PENTOCLO: metade dos pacientes se recuperou em 6 meses, dois terços em 1 ano, e quase todos após 2 anos. A sequestrectomia espontânea ocorreu em dois terços dos pacientes (sem procedimento cirúrgico) durante os primeiros 6 meses de PENTOCLO. Ela parece ser crítica porque acelerou o processo de cicatrização. Segundo os autores, PENTOCLO estimulou o sequestro espontâneo (eliminou osso morto), permitindo a cura, e reduziu efetivamente a ORN séptica progressiva da mandíbula. Concluíram também que todos os medicamentos estão disponíveis, são baratos, bem tolerados e seguros.

Mcleod *et al.* (2012) conduziram um estudo retrospectivo com o objetivo revisar os resultados clínicos do protocolo PENTO e compará-los com relatórios existentes. O estudo identificou 12 pacientes com ORN que fizeram tratamento com

pentoxifilina 400 mg duas vezes ao dia (800 mg/dia) e tocoferol 1.000 UI uma vez ao dia. Um paciente teve que interromper o tratamento devido a efeitos colaterais da pentoxifilina, o qual não foi especificado no estudo; três relataram dificuldade para engolir o comprimido e optaram por esmagá-lo apesar de ser contrário às recomendações farmacêuticas devido ao revestimento entérico. Segundo o sistema de classificação Epstein, cinco pacientes melhoraram, cinco permaneceram sem alterações e dois pioraram. Já de acordo com a pontuação SOMA, que classifica de acordo com a gravidade, oito pacientes melhoraram, dois permaneceram inalterados e dois pioraram. Segundo os autores, o uso de pentoxifilina e tocoferol não pode ser apoiado com base nos resultados do estudo, mas é prudente a aquisição de dados prospectivos com um grupo maior. Também pontuaram que pode ser necessário adicionar clodronato ao tratamento em casos de ORN progressiva para obter máximo benefício.

D'Souza, Lowe e Rogers (2014) executaram um estudo retrospectivo em pacientes com ORN em mandíbula para avaliar o papel evolutivo do tratamento com o protocolo PENTO mais doxiciclina. Os principais tratamentos utilizados incluem desbridamento cirúrgico mínimo, oxigenoterapia hiperbárica (OHB) ou tratamento medicamentoso. A resposta ao tratamento foi classificada como cura completa, doença estável (com controle dos sintomas e interrupção da progressão) ou doença progressiva. O protocolo medicamentoso consistiu na administração de pentoxifilina 400 mg duas vezes ao dia (800 mg/dia), tocoferol 1.000 UI/mg e doxiciclina 100 mg uma vez ao dia. Esse regime foi mantido a longo prazo, dependendo da tolerância aos efeitos colaterais, da evolução clínica e dos sintomas apresentados. Setenta e um pacientes foram tratados para ORN da mandíbula. A idade média no momento do diagnóstico foi de 62 anos, e 54 pacientes (76%) eram do sexo masculino. Os pacientes foram categorizados de acordo com a classificação de Notani, 28 tinham ORN grau I, 16 tinham grau II e 27 tinham grau III. Os pacientes com grau III foram tratados conservadoramente com o intuito de estabilizar a condição e controlar os sintomas, mas não de curar. Houve uma taxa de cura em cerca de dois terços dos pacientes que receberam tratamento médico para os graus I e II e a doença estabilizou em 4/10 pacientes com grau III. Segundo o estudo, houve uma redução de cerca de metade do número de pacientes que precisaram de cirurgia de retalho livre comparado aos tratados antes do ano 2.006.

Robard *et al.* (2014) realizaram um estudo retrospectivo composto por 27 pacientes diagnosticados com ORN, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e a segurança do tratamento PENTOCLO. Dentre eles, 22 eram fumantes (81%), dos quais 8 continuaram a fumar durante o tratamento com PENTOCLO. Dezenove pacientes (70%) continuaram a consumir álcool após a descoberta do tumor original. A idade média de inclusão foi de 65 anos e a dose total de radioterapia foi de 54 a 137 Gy. A ORN afetou, em sua maioria, o corpo (12 pacientes) e o ângulo da mandíbula (7 pacientes) ou ambos (3 pacientes). O comprimento médio de osso exposto foi de 1,3 cm. Antes do tratamento, a ORN foi controlada por antibióticos em 10 pacientes, por uma duração média de 21 dias, consistindo principalmente de amoxicilina-ácido clavulânico ou eritromicina. Quatro pacientes foram tratados cirurgicamente (resseção mandibular com ou sem reconstrução). A oxigenoterapia hiperbárica não foi realizada em nenhum paciente. O tempo médio entre o término da radioterapia e o diagnóstico de ORN foi de 39 meses. A primeira etapa do tratamento, com duração de 4 a 6 semanas, foi elaborada para diminuir a infiltração tecidual e consistiu em um regime diário com uma combinação de 2 g de amoxicilina com ácido clavulânico, 1 g de ciprofloxacino, 50 mg de fluconazol, 20 mg de prednisona e 20 mg de omeprazol. A segunda etapa do tratamento com PENTOCLO foi mantida até a recuperação completa, consistindo em uma dose diária de 800 mg de pentoxifilina, 1 g de tocoferol, 1.600 mg de clodronato 5 dias por semana, de segunda a sexta-feira, e 20 mg de prednisona 2 dias por semana, nos dias sábado e domingo. Todos os pacientes apresentaram boa adesão ao tratamento e nenhum interrompeu por efeitos adversos. Doze (45%) necessitaram de uma ou mais sequestrectomia ambulatorial ao decorrer do tratamento. Entre os 25 pacientes avaliados no início da segunda etapa do tratamento, 14 (56%) obtiveram melhora clínica, apenas 1 paciente piorou e outros 10 permaneceram estáveis com o tratamento da primeira etapa. A cura clínica foi definida pela ausência de ulceração da mucosa ou osso exposto no exame da cavidade oral. Dezesseis dos 27 pacientes foram clinicamente curados após uma média de 3,6 meses. Oito pacientes continuaram a fumar após o início do tratamento com PENTOCLO, sendo que destes apenas 3 (37%) obtiveram cura, ao passo que, no grupo que interrompeu o tabagismo, 11 (58%) obtiveram cura. Da mesma forma, o tempo de cura médio para pacientes que não bebiam álcool foi de 49 dias contra 101 dias para aqueles que continuaram a beber. Todos os 6 pacientes com ORN inicial (estágio 0-1) foram curados. Oito dos 14 pacientes que apresentaram inicialmente

osso exposto < 2 cm (estágio 2) foram curados e apenas 1 dos 5 pacientes com ORN mais avançado (estágio 3-4) foi curado. Mais de 50 % dos 22 casos de ORN avaliados radiograficamente permaneceram estáveis e 6 melhoraram. Inicialmente metade dos pacientes necessitaram de analgésicos, porém, aos 6 meses, 9 (53%) dos 17 pacientes não precisaram mais de analgésicos. Após 12 meses, 4 (57%) de 7 pacientes não necessitaram mais de analgésicos. Segundo os autores, o tratamento médico conservador, que envolvia antibióticos e cuidados com a higiene oral, era a abordagem padrão, mas, quando realizado isoladamente, muitas vezes não conseguia resolver a ORN. No entanto, o tratamento com PENTOCLO foi considerado eficaz, acessível e com quase nenhum efeito adverso, tornando-se uma boa alternativa aos tratamentos existentes para a ORN mandibular, de acordo com o estudo. Além disso, os pesquisadores enfatizaram que a prevenção continuava sendo essencial, com uma boa higiene oral, odontologia preventiva antes da radioterapia, e a cessação do tabagismo e consumo de álcool. Eles também destacaram que novas técnicas de radioterapia poderiam ajudar a reduzir a incidência de ORN.

Hayashi *et al.* (2015) conduziram um estudo retrospectivo com o objetivo de avaliar a eficácia do protocolo PENTO no tratamento de pacientes com ORN. No estudo, foram analisados prontuários de 13 pacientes com ORN, que foram tratados com pentoxifilina 400 mg duas vezes ao dia (800 mg/dia) e tocoferol 1.000 UI diariamente. A cura clínica foi observada em 11 pacientes. Entre os que obtiveram cura, o tempo médio de tratamento foi de 13,5 meses, variando de 1 a 33 meses. Não foram observados efeitos adversos, pois todos os pacientes toleraram bem os medicamentos. De acordo com o artigo, os pacientes devem ser aconselhados a evitar fatores irritantes, como tabaco e álcool. Os autores concluíram que a abordagem medicamentosa com PENTO parece eficaz e segura.

Patel *et al.* (2016) desempenharam um estudo retrospectivo do uso de PENTO com objetivo de descrever os resultados de 62 pacientes que foram diagnosticados com ORN. Destes pacientes, 45 eram homens e 17 mulheres, com idade média de 60 anos. A dose administrada foi 400 mg de pentoxifilina duas vezes ao dia (800 mg/dia) e 1.000 UI de tocoferol uma vez ao dia. A ORN foi definida como osso na mandíbula ou maxila que ficou exposto por mais tempo mais de 2 meses, juntamente com uma história prévia de radioterapia na cabeça e pescoço. O protocolo PENTO foi utilizado como tratamento de primeira linha em todos os casos, enquanto os antibióticos foram administrados simultaneamente somente se houvesse evidência

clínica de infecção. O objetivo principal foi alcançar a resolução da ORN, definida como o estabelecimento de uma cobertura mucosa estável sobre o osso previamente exposto, sem a presença de sintomas clínicos. Os desfechos secundários incluíram a progressão e a persistência da ORN, embora tenha sido observada uma melhora nos sintomas. Cinquenta e três pacientes apresentaram ORN na mandíbula (85%) em comparação com nove na maxila (15%). Sendo assim, 28 pacientes (45%) responderam ao tratamento com PENTO e, dentre os 34 que não responderam, 5 continuaram a ter osso exposto, mas relataram que seus sintomas melhoraram. Dos 34 pacientes que não cicatrizou, metade morreu. Dos 17 que permaneceram, a ORN progrediu em 11, mas não em 4. A média do tempo de cura foi de 8 meses. Acredita-se que a infecção deve ser resolvida antes de iniciar o tratamento com PENTO para obter o máximo benefício. Os dados sugerem que o tratamento com pentoxifilina e tocoferol tem um papel útil no tratamento da ORN precoce, sendo o único tratamento que causou impacto nos pacientes. Os autores concluíram que a combinação de medicamentos tem efeitos colaterais mínimos e não é cara.

Dhanda *et al.* (2018) realizaram um estudo com o intuito de determinar as formas de apresentação clínica da ORN e seu tratamento, com enfoque nos agentes que estavam a serem usados. Foi realizada uma pesquisa on-line através de questionários que foram enviados para subespecialidades de oncologia e reconstrução. O retorno foi de 101 respostas em 31 unidades. Um total de 91/99 trataram ORN e 67/95 afirmaram que era um problema crescente na sua prática clínica. Um total de 11/53 trataram todos os pacientes com medicamentos. Os mais utilizados foram antibióticos (73/81) e clorexidina (64/81), e apenas 9/81 usaram esteroides. Em relação à terapia PENTOCLO, 61/81 usaram pentoxifilina, 59/81 usaram tocoferol e 22/81 usaram clodronato. A fase de indução com antibióticos e esteroides foi utilizada por 21/92. Um total de 68/92 relataram que trataram ORN sintomática com medicamentos e 19/92 trataram pacientes que não apresentavam sintomas. Uma minoria considerou que havia um papel da terapia PENTOCLO na prevenção (23/78), enquanto 13/78 considerou que não havia nenhum papel e a maioria não sabia dizer (42/78). O estudo sugeriu que a ORN é um problema crescente e que apesar do conhecimento das diretrizes recentes acerca do tratamento de ORN, a prática do tratamento é generalizada.

Patel *et al.* (2018) promoveram um estudo retrospectivo com o objetivo de determinar os efeitos colaterais e sintomas relatados pelos pacientes com ORN após

o uso de PENTO com a pentoxifilina triturada e liquefeita, e tocoferol líquido. O estudo envolveu 43 pacientes com ORN estabelecida ou profilaticamente antes de extração dentária. Entre os 43, 20 pacientes tinham ORN estabelecida e 23 pacientes receberam a medicação como profilaxia. A indicação mais comum para a medicação líquida foi disfagia (34/43). A concentração foi de 20 mg de pentoxifilina esmagada e diluída em 1 ml de água para injeção estéril. Um total de 10 pacientes relataram de forma imediata 8 efeitos colaterais, como náusea, mal-estar, vômito, sangramento nasal e irritação gástrica. Dos 10 pacientes que relataram efeitos adversos, seis interromperam a medicação e quatro continuaram. Nenhum sintoma foi atribuído ao tocoferol e nenhum efeito colateral foi observado após 1 mês de uso. A vitamina E que é frequentemente conhecida com alfa-tocoferol, é um antioxidante que está comumente disponível em cápsulas de suspensão e líquido. Já pentoxifilina está disponível apenas em comprimidos. Segundo os autores, os efeitos colaterais de PENTO líquido são comuns, mas raramente de magnitude suficiente para interromper o uso.

Dos Anjos *et al.* (2021) desenvolveram um estudo retrospectivo para avaliar a eficácia de PENTO no tratamento da ORN dos maxilares. No estudo foram avaliados 25 pacientes com diagnóstico de ORN, tratados com pentoxifilina 400 mg e tocoferol 400 mg três vezes ao dia (1200 mg/dia). O tratamento foi iniciado no momento do diagnóstico de ORN e mantido até que houvesse evidência clínica de cicatrização parcial ou completa da mucosa oral por um período mínimo de 45 dias. A sequestrectomia foi realizada após 45 dias de PENTO, quando nenhuma regressão foi observada. A idade média dos pacientes foi de 58,6 anos, sendo a maioria do sexo masculino (80%, 20/25). A maior parte dos pacientes foi classificada com doença no estágio I (56%, 14/25), enquanto cinco (20%) dos pacientes foram classificados com doença avançada estágio III. Quinze (60%) dos pacientes receberam PENTO por mais de 6 meses. PENTO foi bem tolerado, embora dois pacientes relataram palpitações e outro relatou desconforto gastrointestinal superior. Nestes casos a frequência foi reduzida para duas vezes ao dia. A sequestrectomia foi realizada após falha no tratamento em 16/25 pacientes (60%), sendo que 10 deles apresentaram cicatrização completa da mucosa. PENTO levou à cicatrização completa da mucosa em 76% (19/25) dos pacientes. A completa cicatrização da mucosa foi obtida com PENTO em 9/10 pacientes e PENTO + sequestrectomia em 10/19. Todos os pacientes que apresentaram cura parcial foram submetidos a sequestrectomia devido a doença

avançada. Os resultados sugeriram que o tratamento com PENTO induz a cicatrização da mucosa oral e pode diminuir a necessidade de procedimentos invasivos como sequestrectomia cirúrgica em ORN leve e avançada. Os autores confirmaram que as extrações dentárias após radioterapia são a principal causa de ORN. Todos os pacientes tiveram algum grau de resposta positiva ao PENTO (cura completa ou parcial).

Patel *et al.* (2021) conduziram um estudo retrospectivo com objetivo de determinar resultados clínicos para pacientes com ORN tratados exclusivamente com o protocolo PENTO ou PENTOCLO. O estudo coletou dados de 169 pacientes diagnosticados com ORN e tratados com medicamentos. Pacientes que receberam outro tipo de intervenção não foram incluídos. Os pacientes que apresentaram infecção aguda receberam tratamento com antibióticos agudo por 7 dias sendo, amoxicilina 500 mg ou metronidazol 400 mg três vezes ao dia. Seguido por um tratamento com doxicilina 100 mg uma vez ao dia por 30 dias, podendo estender em caso de evidência de infecção. O início do tratamento PENTO ou PENTOCLO foi prescrito apenas ao fim do tratamento agudo com antibióticos, enquanto os pacientes que não apresentaram infecção puderam começar imediatamente. O protocolo PENTO incluiu pentoxifilina 400 mg duas vezes ao dia (800 mg/dia) e tocoferol 1.000 UI uma vez ao dia. Aqueles no protocolo PENTOCLO tiveram adição de clodronato de sódio 800 mg duas vezes ao dia (1.600 mg/dia). O tratamento médico resultou na cura com cobertura da mucosa em 54,4% (92/169) dos pacientes. Sendo que, a cura foi encontrada em 67% dos que usaram PENTO contra 25% dos que usaram PENTOCLO. A estabilidade foi alcançada em 31,4% (53/169) dos pacientes, enquanto 14,2% dos pacientes tiveram progressão da condição. Naqueles que obtiveram a cura, a duração média do tratamento foi de 12,9 meses.

Posse (2022) realizou um estudo retrospectivo com o objetivo de avaliar a eficácia do protocolo PENTO aplicado em 8 pacientes com diagnóstico de ORN ou osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (MRONJ). Ao todo foram 8 pacientes, sendo 5 com ORN e 3 com MRONJ. Na fase de desinfecção foram empregados: fluconazol 150 mg/dia uma vez ao dia por 5 dias em dias alternados; prednisona 20 mg/dia uma vez ao dia por 10 dias excluindo os finais de semana; clindamicina 300 mg três vezes ao dia por 14 dias consecutivos. Na fase de tratamento foram empregados: pentoxifilina 400 mg duas vezes ao dia (800 mg/dia) por 90 dias e tocoferol 500 UI duas vezes ao dia (1.000 UI/dia) por 90 dias. Todos os pacientes

seguiram o protocolo PENTO, porém houve individualização para algumas ocasiões, como a prolongação do uso da medicação em casos mais graves ou a aplicação do protocolo por mais de uma vez, devido a recorrências nas exposições ósseas. Dos 5 pacientes com ORN, 4 tiveram resposta satisfatória ao tratamento. Já os 3 pacientes com MRONJ, 2 tiveram resposta satisfatória. Apenas um paciente teve efeitos adversos devido a clindamicina, que foi posteriormente substituída pela amoxicilina. Segundo o estudo, esse dado corrobora com os estudos encontrados na literatura, demonstrando a ampla aceitabilidade do protocolo no quesito de tolerância à medicação. O mesmo relata que o estudo se mostrou análogo às revisões mais sólidas, onde o protocolo PENTO se torna mais eficaz nos estágios I e II de Epstein. Já em relação às destruições ósseas mais extensas ou refratárias, o estudo não se mostrou muito eficaz apenas com o uso de PENTO. O estudo destacou a importância do controle radiográfico dos pacientes pois, em um caso, o paciente teve completa resolução da lesão, mas na radiografia apresentava remodelação óssea discreta. Em outro caso aconteceu o inverso, o paciente apresentou pouca melhora clínica comparada ao processo de neoformação óssea. O autor concluiu que o protocolo funcionou de forma satisfatória no manejo da ORN e MRONJ, impedindo sua progressão e se mostrando como um tratamento eficaz, barato e aceito pelos pacientes.

Patel *et al.* (2023) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar os resultados clínicos e os efeitos colaterais do uso de PENTO líquida, tanto na profilaxia quanto no tratamento de pacientes com ORN. Segundo os autores, a dificuldade em tomar medicamentos em comprimido é um obstáculo clínico significativo, considerando a elevada taxa de disfagia pós-radioterapia. Um total de 111 pacientes foi incluído, sendo 66 com ORN estabelecida e 45 como profilaxia antes de procedimentos odontológicos invasivos. O regime da pentoxifilina líquida foi de 200 mg 4 vezes ao dia (800 mg/dia), e o do tocoferol líquido, de 1 g (10 ml) por dia. No grupo com ORN estabelecida, 44% dos pacientes apresentaram cura, 41% foram classificados como estáveis, e a duração média do tratamento foi de 13,2 meses. Já no grupo de profilaxia, 96% dos casos foram curados sem evolução para ORN, com uma duração média de tratamento de 5 meses. Em ambos os grupos, a maioria dos pacientes (89%) conseguiu tolerar a formulação líquida de PENTO. Porém, os que tiveram efeitos colaterais relataram sintomas gastrointestinais. Segundo os autores, os efeitos colaterais mais comuns da pentoxifilina são gástricos, como náuseas,

vômitos, distensão abdominal, desconforto epigástrico, e também podem apresentar diarreia e vômitos. O estudo destacou que a PENTO líquida pode ser uma alternativa viável para pacientes que não conseguem engolir comprimidos, mas que buscam tratamento médico para ORN ou profilaxia em cirurgia oral. Além disso, não foi observada diferença na ocorrência de efeitos colaterais entre a formulação líquida e a em comprimidos.

5 DISCUSSÃO

Em 1999, Delanian *et al.* usaram como tratamento uma combinação de pentoxifilina e tocoferol (PENTO) para fibrose induzida por radiação (RIF) em pacientes que fizeram radioterapia para câncer de cabeça e pescoço ou mama, onde todas as lesões exibiram regressão clínica.

Em 2004, Delanian e Lefaix descreveram o mecanismo da fibrose induzida por radiação (RIF), o que os permitiu desenvolver um tratamento antioxidante com a combinação de pentoxifilina e tocoferol (PENTO). Segundo eles, a pentoxifilina ou o tocoferol sozinhos não foram eficazes para reverter o desenvolvimento da fibrose (Delanian, 2005).

A pentoxifilina é um derivado de metilxantina originalmente usado para tratar doenças vasculares. Ela melhora a inibição de reações inflamatórias e agregação de plaquetas enquanto aumenta a flexibilidade dos eritrócitos, diminuindo a viscosidade do sangue e o potencial de coagulação. O tocoferol é um potente antioxidante, eficaz na prevenção da peroxidação lipídica (Arqueros-Lemos, 2023; Bohn, 2016; Kolokythas, 2019; Lyons, 2017; Martos-Fernandez, 2018).

O clodronato é um bisfosfonato oral não nitrogenado de primeira geração que pode diminuir a atividade de osteoclastos, reduzir a proliferação de fibroblastos e macrófagos, e promover a formação óssea por osteoblastos. Apesar de ser um bisfosfonato, ele não tem efeitos angiogênicos e não está associado à osteonecrose induzida por medicamentos. Portanto, o protocolo PENTOCLO parece ser seguro (Delanian, 2011; Martos-Fernandez, 2018; Robard, 2014).

O protocolo PENTO teve como dose, em maior parte dos estudos, 800 mg/dia de pentoxifilina (duas vezes de 400 mg) e tocoferol 1.000 UI/dia. Os que tiveram a adição de clodronato, os usaram majoritariamente com 1.600 mg uma vez ao dia. Dos Anjos *et al.* (2021) foram os que mais variaram em relação à dose, pois prescreveram pentoxifilina 400 mg e tocoferol 400 mg três vezes ao dia (1200 mg/dia), o que é ligeiramente maior que as doses empregadas nos outros estudos.

Todos os artigos desta revisão que avaliaram a eficácia dos protocolos PENTO ou PENTOCLO, demonstraram que foram eficazes no tratamento da ORN dos maxilares, mesmo com a porcentagem de cura variando entre os estudos. Dos 18 pacientes tratados com PENTO ou PENTOCLO por Delanian *et al.* (2005), 16

apresentaram cicatrização completa da mucosa. O mesmo relatou em um novo estudo em 2011, que o protocolo PENTOCLO teve 69% melhora e restauração total do tecido.

McLeod *et al.* (2012) obtiveram com seu estudo com PENTO uma melhora de mais de 50% dos pacientes, variando de acordo com o método de classificação. Robard *et al.* (2014) relataram que todos os seus pacientes tiveram alguma melhora clínica, e que 59% obtiveram cura com PENTOCLO. Hayashi *et al.* (2015) obtiveram cura clínica em 11 de 13 pacientes (84%) que trataram com PENTO.

Patel *et al.* (2016) relataram melhora em 45% de seus pacientes que usaram PENTO. Os mesmos em outro estudo com PENTO em 2018, relataram 76% de cura. Dos Anjos *et al.* (2021), no tratamento com PENTO e sequestrectomia, tiveram uma melhora de 76% dos pacientes. Patel *et al.* (2021) obtiveram 54,4% dos pacientes com recobrimento de mucosa usando o tratamento medicamentoso PENTO ou PENTOCLO. Posse (2022) obteve resposta satisfatória com PENTO em 4 dos 5 pacientes tratados. Patel *et al.* (2023) relataram cura com PENTO líquida em 44% dos pacientes.

D'Souza, Lowe e Rogers em 2014 relataram uma melhora de dois terços dos pacientes grau I e II de Notani com PENTO mais doxiciclina. Já os pacientes grau III apenas 4 tiveram estabilidade na doença. Os pacientes grau III não tiveram cura, apenas estadiamento ou piora. O estudo mostra que o protocolo PENTO é mais efetivo nos pacientes com ORN inicial (D'Souza, 2014). O que também é confirmado por Robard *et al.* (2014) e Posse (2023). Dos Anjos *et al.* (2021) ressaltam a necessidade da ORN ser diagnosticada em um estágio inicial, permitindo o uso imediato de PENTO e reduzindo a necessidade de cirurgia. Portanto, os profissionais da saúde devem se atentar ao diagnóstico da doença.

A maioria relatou que os medicamentos são baratos financeiramente e de fácil acesso. Patel *et al.* (2021) compararam os resultados de PENTO e PENTOCLO, e concluíram que PENTO teve uma porcentagem de cura maior, porém, se trata de um estudo retrospectivo com muitos vieses, por isso há a necessidade de novos estudos prospectivos comparando e avaliando a segurança. Segundo McLeod *et al.* (2012), pode ser necessário incluir clodronato ao protocolo em casos de ORN mais progressiva, a fim de obter máximo resultado. O que também é identificado em outro estudo em que houve uma predileção pelo protocolo PENTOCLO em casos mais avançados (Delanian, 2005).

Na maioria dos casos, houve o uso de antibióticos, antifúngicos e/ou corticoides antes ou durante o uso do protocolo PENTO OU PENTOCLO (Delanian, 2005, 2011; D'Souza, 2014; Patel, 2021; Posse, 2022; Robard, 2014). Delanian, Depondt e Lefaix (2005) trataram previamente ao protocolo PENTOCLO com 2 g/dia de amoxicilina-clavulanato, 50 mg/dia de fluconazol e 16 mg/dia de metilprednisolona por 2 a 4 semanas. Enquanto em outro estudo mais recente, Delanian *et al.* (2011) trataram 2 g/dia amoxicilina-clavulanato, 50 mg/dia de fluconazol, 20 mg/dia de prednisona e 1 g/dia de ciprofloxacino por 4 semanas. Robard *et al.* (2014) também trataram com 2 g/dia de amoxicilina-clavulanato, 1 g/dia de ciprofloxacino, 50 mg/dia de fluconazol, 20 mg/dia de prednisona e 20 mg/dia de omeprazol por 4 a 6 semanas. Este último estudo relatou que apesar de haver melhora com o uso de antibióticos, ele sozinho não promove a cura.

D'Souza, Lowe e Rogers (2014) utilizaram 100 mg/dia de doxiciclina uma vez ao dia simultaneamente com o protocolo PENTO, o qual foi mantido a longo prazo dependendo dos sintomas e efeitos colaterais. Patel *et al.* (2016) utilizaram antibióticos junto com o tratamento PENTO, mas acredita que a infecção deve ser controlada antes de começar o tratamento. Patel *et al.* (2021) usaram para tratar a infecção aguda amoxicilina 500 mg ou metronidazol 400 mg três vezes ao dia por 7 dias. Posse (2022) empregou na fase de desinfecção fluconazol 150 mg/dia uma vez ao dia por 5 dias em dias alternados; prednisona 20 mg/dia uma vez ao dia por 10 dias excluindo os finais de semana; clindamicina 300 mg três vezes ao dia por 14 dias consecutivos.

Na pesquisa por meio de questionários de Dhanda *et al.* (2017), quase todos os profissionais já haviam tratado a ORN e muitos afirmaram que ela era um problema crescente em sua prática clínica. O tratamento mais empregado pelos profissionais foram os antibióticos e a clorexidina. Entre os que utilizaram o protocolo, a maior parte deles fizeram o uso PENTO, sem o emprego do clodronato.

O tabagismo contínuo durante o tratamento para ORN com PENTO consistiu em um fator de risco para má cicatrização. Portanto, o tratamento de ORN consiste também na eliminação de fatores de risco como álcool e tabagismo (Martos-Fernandez, 2018; Robard, 2014).

Não foram observados muitos efeitos colaterais com o uso do protocolo PENTO ou PENTOCLO. Já em relação à formulação líquida, houve uma preocupação quanto à pentoxifilina, cujo comprimido tem um revestimento entérico com o objetivo

de reduzir efeitos colaterais gástricos. Mas Patel *et al.* (2018) relatou que os efeitos da pentoxifilina diluída são comuns e pouco frequentemente são responsáveis por causar abandono do tratamento. O mesmo relatou em outro estudo em 2023 que não foi identificado diferença na ocorrência de efeitos colaterais entre a formulação líquida e a em comprimidos.

Apesar de não ser o foco desta revisão, o protocolo PENTO também se mostrou efetivo na prevenção da ORN e no tratamento de osteonecrose induzida por medicamentos (Patel, 2023; Posse, 2022).

6 CONCLUSÃO

A abordagem medicamentosa com o protocolo PENTO e PENTOCLO tem se mostrado uma alternativa eficaz no tratamento da ORN. Essa terapia apresentou facilidade de administração, perfil de segurança favorável e baixo custo. Foi constatado que os maiores resultados terapêuticos foram observados em pacientes com a doença em estágio inicial. Portanto, fica evidente a importância de um diagnóstico rápido e preciso para a implementação precoce do tratamento, aumentando as chances de sucesso terapêutico e reduzindo a progressão da doença.

Além disso, a prevenção desempenha um papel fundamental na redução da incidência e gravidade da ORN. Medidas como a adequada preservação da saúde bucal antes da radioterapia, suspensão do tabagismo e do consumo de álcool, e o acompanhamento odontológico contínuo podem minimizar significativamente o risco de desenvolvimento da condição.

São necessários mais ensaios clínicos prospectivos, randomizados e controlados, de grande porte, para fundamentar essas descobertas e determinar as doses e o tempo ideal de tratamento. O uso profilático dos protocolos também é uma área de interesse para pesquisas e merece maior investigação.

REFERÊNCIAS

- BOHN, J. C. et al. Tissue repair in osteoradionecrosis using pentoxifylline and tocopherol—report of three cases. **Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 20, n. 1, p. 97-101, mar. 2016.
- CHRONOPOULOS, A. et al. Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. **International Dental Journal**, v. 68, n. 1, p. 22-30, jan. 2018.
- DELANIAN, S.; BALLA-MEKIAS, S.; LEFAIX, J. L. Striking regression of chronic radiotherapy damage in a clinical trial of combined pentoxifylline and tocopherol. **Journal of Clinical Oncology**, v. 17, n. 10, p. 3283-3290, out. 1999.
- DELANIAN, S.; DEPONDT, J.; LEFAIX, J. L. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. **Head & Neck**, v. 27, n. 2, p. 114-123, fev. 2005.
- DELANIAN, S.; LEFAIX, J. L. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. **Radiotherapy and Oncology**, v. 73, n. 2, p. 119-131, out. 2004.
- DELANIAN, S. et al. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 80, n. 3, p. 832-839, 1 jul. 2011.
- DHANDA, J.; RENNIE, L.; SHAW, R. Current trends in the medical management of osteoradionecrosis using triple therapy. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 56, n. 5, p. 401-405, jun. 2018.
- DOS ANJOS, R. S. et al. Pentoxifylline, tocopherol, and sequestrectomy are effective for the management of advanced osteoradionecrosis of the jaws - a case series. **Supportive Care in Cancer**, v. 29, n. 6, p. 3311-3317, jun. 2021.
- D'SOUZA, J.; LOWE, D.; ROGERS, S. N. Changing trends and the role of medical management on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis of the mandible: experience from a regional head and neck unit. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 52, n. 4, p. 356-362, 2014.
- HAYASHI, M. et al. The efficacy of pentoxifylline/tocopherol combination in the treatment of osteoradionecrosis. **Special Care in Dentistry**, v. 35, n. 6, p. 268-271, nov.-dez. 2015.
- HATO, H. et al. Clinical study of treatment methods and associated factors in mandibular osteoradionecrosis. **Journal of Oral Science**, v. 63, n. 3, p. 289-291, 2021.

LYONS, A. J.; BRENNAN, P. A. Pentoxifylline - a review of its use in osteoradionecrosis. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 55, n. 3, p. 230-234, 2017.

MCLEOD, N. M. et al. Pentoxifylline and tocopherol in the management of patients with osteoradionecrosis, the Portsmouth experience. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 50, n. 1, p. 41-44, jan. 2012.

MORAIS, R. P. L. et al. Is the use of Pentoxifylline and Tocopherol effective in the treatment of Osteoradionecrosis of the jaws or for the treatment of medication-osteonecrosis of the jaw? An overview. **Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 125, n. 5S1, p. 101959, set. 2024.

PATEL, S. et al. The use of pentoxifylline, tocopherol and clodronate in the management of osteoradionecrosis of the jaws. **Radiotherapy and Oncology**, v. 156, p. 209-216, mar. 2021.

PATEL, V. et al. Use of pentoxifylline and tocopherol in the management of osteoradionecrosis. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 54, n. 3, p. 342-345, abr. 2016.

PATEL, V. et al. Patient-reported side effects from liquid formulation of pentoxifylline and tocopherol in head and neck radiotherapy patients: an institutional experience and retrospective analysis. **Oral Surgery**, v. 11, p. 168-174, 2018.

PATEL, V. et al. The use of liquid formulation pentoxifylline and vitamin E in both established and as a prophylaxis for dental extractions "at risk" of osteoradionecrosis. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology**, v. 136, n. 4, p. 404-409, out. 2023.

POSSE, Fabio Pagliato. **Análise do protocolo PENTO em pacientes do Orocentro (FOP-UNICAMP)**. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Estomatologia) – Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, 2022.

ROBARD, L. et al. Medical treatment of osteoradionecrosis of the mandible by PENTOCLO: preliminary results. **European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases**, v. 131, n. 6, p. 333-338, dez. 2014.