

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA

FACULDADE DE ODONTOLOGIA

GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Breno Martins Ramos

**Tratamento e prevenção da osteorradionecrose e osteonecrose dos maxilares
induzida por medicamentos: implementação do protocolo PENTO/PENTOCLO**

Juiz de Fora

2024

Breno Martins Ramos

**Tratamento da osteorradionecrose e osteonecrose com medicamentos:
implementação do protocolo PENTO/PENTOCLO**

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 Cirurgião-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. Breno Nogueira Silva

Juiz de Fora
2024

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

Martins Ramos, Breno .

Tratamento e prevenção da osteorradionecrose e osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos: implementação do protocolo PENTO/PENTOCLO / Breno Martins Ramos. -- 2024. 39 p.

Orientador: Breno Nogueira Silva

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Odontologia, 2024.

1. osteorradionecrose. 2. osteonecrose. 3. pento. 4. pentoclo. 5. tratamento. I. Nogueira Silva, Breno, orient. II. Título.



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

Breno Martins Ramos

**Tratamento da osteorradionecrose e osteonecrose com medicamentos:
implementação do protocolo PENTO/PENTOCLO"**

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 Cirurgião-Dentista.

Aprovado em 09 de setembro de 2024.

BANCA EXAMINADORA

Breno Nogueira Silva

Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Fabrício Tinoco Alvim de Souza

Universidade Federal de Juiz de Fora

Profª. Drª. Leticia Drumond de Abreu Guimarães

Universidade Federal de Juiz de Fora

Dedico este trabalho aos meus pais, Silvana e Antonio, que sempre me apoiaram incondicionalmente, oferecendo todo o amor, orientação e incentivo necessários para que eu pudesse chegar até aqui.

AGRADECIMENTOS

A Deus, minha eterna gratidão por me conceder força, sabedoria e coragem ao longo desta jornada. Agradeço pela orientação em cada passo do caminho, por iluminar minhas escolhas e por me sustentar nos momentos de dificuldade. Sem a fé e a certeza de Sua presença, este trabalho não seria possível. A Ele, toda a honra e glória.

Aos meus pais, minha eterna gratidão por todo o amor, apoio e dedicação que sempre me ofereceram. Vocês foram e continuam sendo minha maior fonte de inspiração e força. Este trabalho é resultado do esforço de vocês, que sempre estiveram ao meu lado, me incentivando a seguir em frente. Sem vocês, nada disso seria possível.

Às minhas avós, Maria e Cícera. Suas palavras de sabedoria, amor incondicional e apoio constante foram fundamentais em toda a minha jornada. Vocês sempre estiveram ao meu lado, oferecendo carinho, conselhos e encorajamento, e, por isso, tenho uma imensa admiração e respeito por tudo o que representam na minha vida.

À minha querida namorada Clareliz, obrigado por todo o amor, apoio e paciência que você me ofereceu ao longo desta jornada. Este agradecimento é uma pequena forma de expressar o quanto você significa para mim e o quanto sua parceria foi essencial para alcançar esta conquista.

Aos meus amigos de Brás Pires, gostaria de expressar minha profunda gratidão. As palavras de incentivo e momentos de descontração que foram essenciais para manter meu equilíbrio e bem-estar durante esta jornada.

Aos meus amigos, João Marcelo e Lucas, meus sinceros agradecimentos por compartilharem esses cinco anos de convivência. Agradeço por todo o apoio, pela amizade e pelos momentos que vivenciamos juntos. Que as memórias que criamos juntos sejam sempre lembradas com carinho e que nossa amizade continue a crescer, independentemente de onde a vida nos levar.

Ao meu amigo e dupla de faculdade, João Pedro. Agradeço por sempre estar ao meu lado, compartilhando ideias, dividindo responsabilidades e, acima de tudo,

pelo apoio mútuo em cada etapa dessa trajetória. Desejo que nossas conquistas até aqui sejam apenas o começo de um futuro brilhante para ambos.

Aos meus amigos de faculdade, que tornaram essa jornada acadêmica muito mais leve, divertida e significativa. Agradeço por todo o apoio, pela parceria e, principalmente, pela amizade. Vocês tornaram a faculdade uma experiência não apenas de aprendizado, mas também de crescimento pessoal, e sou muito grato por ter tido a oportunidade de conhecer e conviver com pessoas tão incríveis.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Breno Nogueira, minha profunda gratidão. Sua orientação, paciência e dedicação foram fundamentais para a realização deste trabalho.

À LAPCAB, meus sinceros agradecimentos aos integrantes e professores envolvidos. Participar dessa Liga foi uma experiência enriquecedora, que me permitiu aplicar conhecimentos teóricos na prática e, ao mesmo tempo, contribuir para uma causa de extrema relevância.

Aos professores da Faculdade de Odontologia- UFJF. Ao longo dessa jornada acadêmica, tive o privilégio de ser orientado por docentes de excelência, cujos ensinamentos não apenas moldaram minha formação profissional, mas também inspiraram em mim um compromisso com a ética, o conhecimento e desenvolvimento pessoal.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão aos indivíduos que, de forma altruísta, doaram seus corpos para a ciência. Sua contribuição é inestimável e essencial para o avanço do conhecimento na área da saúde. A memória e o respeito por essas vidas permanecem em nossos corações e pensamentos, sempre nos lembrando da responsabilidade e do respeito que devemos ter por aqueles que nos permitiram aprender e evoluir.

RESUMO

A osteorradionecrose dos maxilares (ORN) e a osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos (MRONJ) são complicações graves associadas, respectivamente, à radioterapia em cabeça e pescoço e ao uso de medicamentos antirreabsortivos ou inibidores da angiogênese. Recentemente, com base na compreensão da fisiopatologia de ORN e MRONJ, foi proposto o uso de protocolos medicamentosos como PENTOCLO (pentoxifilina, tocoferol e clodronato) e PENTO (pentoxifilina e tocoferol) para o tratamento e prevenção dessas condições. O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão narrativa da literatura sobre a utilização do protocolo PENTO/PENTOCLO no tratamento e prevenção da ORN e MJORN. Foram incluídos estudos clínicos retrospectivos, prospectivos, randomizados e relatos de série de casos, publicados entre 2010 e 2023. As bases de dados utilizadas para a pesquisa foram PubMed, SciELO, Elsevier e Biblioteca Virtual em Saúde, com foco em artigos em inglês e português. Revisões de literatura simples e relatos de casos foram excluídos. Conclui-se, que protocolo PENTO/PENTOCLO surge como uma opção promissora, caracterizando-se por sua simplicidade e acessibilidade no tratamento. Apesar dos resultados preliminares positivos, é fundamental a realização de estudos adicionais, especialmente multicêntricos, para a validação definitiva do protocolo e sua implementação em larga escala nos serviços de saúde.

Palavras-chave: osteorradionecrose; osteonecrose; pento; pentoclo; tratamento.

ABSTRACT

Osteoradionecrosis of the jaw (ORN) and medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) are serious complications associated with head and neck radiotherapy and the use of antiresorptive drugs or angiogenesis inhibitors, respectively. Recently, based on the understanding of the pathophysiology of ORN and MRONJ, the use of drug protocols such as PENTOCLO (pentoxifylline, tocopherol, and clodronate) and PENTO (pentoxifylline and tocopherol) for the treatment and prevention of these conditions has been proposed. The aim of this study was to perform a narrative review of the literature on the use of the PENTO/PENTOCLO protocol in the treatment and prevention of ORN and MRONJ. Retrospective, prospective, randomized clinical studies and case series reports published between 2010 and 2023 were included. The databases used for the search were PubMed, SciELO, Elsevier, and Biblioteca Virtual em Saúde, focusing on articles in English and Portuguese. Simple literature reviews and case reports were excluded. It is concluded that the PENTO/PENTOCLO protocol appears as a promising option, characterized by its simplicity and accessibility in treatment. Despite the positive preliminary results, it is essential to carry out additional studies, especially multicenter ones, for the definitive validation of the protocol and its large-scale implementation in health services.

Keywords: osteoradionecrosis; osteonecrosis; pento; pentoclo; treatment.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BMPs	Proteínas morfogenéticas ósseas
CDO	Clodronato
CEC	Carcinoma espinocelular
ERRO	Espécies reativas de oxigênio
IL	Interleucina
IMRT	Terapia de radiação com intensidade modulada
Mm	Milímetros
MRONJ	Osteonecrose associada ao uso de medicamentos
OAB	Osteonecrose associada a bifosfonatos
OHB	Oxigenoterapia hiperbárica
ORN	Osteorradionecrose
PENTO	Pentoxifilina e tocoferol
PENTOCLO	Pentoxifilina, tocoferol e clodronato
PTX	Pentoxifilina
TGF-b1	Fator de crescimento transformador beta 1

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	PREPOSIÇÃO	14
3	MATERIAIS E MÉTODOS	15
4	REVISÃO DE LITERATURA	16
4.1	USO DE MEDICAÇÕES NO TRATAMENTO DE OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA POR MEDICAMENTOS.....	16
4.2	USO DE MEDICAÇÕES NO TRATAMENTO DE OSTEORRADIONECROSE.....	18
4.3	USO DE MEDICAÇÕES NA PREVENÇÃO DE OSTEORRADIONECROSE.....	25
5	DISCUSSÃO	29
6	CONCLUSÃO	36
	REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

A osteorradionecrose dos maxilares (ORN) é uma complicação grave e desafiadora decorrente da radioterapia da região de cabeça e pescoço (Arqueros-lemus *et al.*, 2023). Uma teoria aceita é que a fibrose induzida pela radiação desencadeia o dano ósseo. Essa fibrose, gerada pela inflamação aguda, radicais livres e ativação crônica de fibroblastos por fatores de crescimento, acaba prejudicando as células ósseas (Lyons; Ghazali, 2008). Por outro lado, a osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos (MRONJ) incide em pacientes submetidos a tratamentos com medicamentos antirreabsortivos ou inibidores da angiogênese, geralmente no tratamento com câncer e/ou osteoporose (Aguirre; Castillo; Kimmel, 2021).

O manejo da ORN e MRONJ é um desafio para os profissionais da saúde, já que a eficácia dos tratamentos disponíveis é frequentemente questionada e demonstra baixa efetividade de acordo com a literatura (Posse, 2022). Diversas opções de tratamento foram tentadas, como antibióticos, corticosteróides, oxigenoterapia hiperbárica, irrigação local, desbridamento e sequestrectomia, mas todas forneceram apenas resultados parciais, sem apresentar cura definitiva (Dissard *et al.*, 2020).

Recentemente, com base no entendimento da fisiopatologia dessas duas condições, um novo tratamento medicamentoso chamado PENTOCLO (pentoxifilina, tocoferol e clodronato) ou PENTO (pentoxifilina e tocoferol) tem sido proposto (Magremanne, 2018). A pentoxifilina (PTX), um derivado da metilxantina, exibe efeitos antinecrose tumoral, suprime a reação inflamatória in vivo e aumenta a atividade da collagenase. Essa substância é administrada junto com o tocoferol, responsável pela eliminação das espécies reativas de oxigênio (ERO). Esses dois medicamentos agem de maneira sinérgica como poderosos agentes antifibróticos. Os tocoferóis estão presentes em diferentes formas: alfa, beta, gama e delta, variando de acordo com o número e posição dos grupos metil no anel cromanol (Mccaul, 2014; Rice *et al.*, 2015; Rivero; Shamji; Kolokythas, 2017).

O alfa-tocoferol, também conhecido como vitamina E, possui propriedades antioxidantes, como inibição da agregação plaquetária, produção de óxido nítrico nas células do endotélio e produção de superóxido em neutrófilos e macrófagos. Devido

ao seu caráter antioxidante moderado, acredita-se que o α -tocoferol combate espécies reativas de oxigênio envolvidas na patogênese da ORN, induzindo a peroxidação da membrana celular (Rivero; Shamji; Kolokythas, 2017).

O clodronato, um bifosfonato não nitrogenado, é uma nova geração utilizada em condições como hiperparatireoidismo, osteoporose, mieloma múltiplo e hipercalcemia maligna. Este composto é reconhecido por inibir a reabsorção óssea, reduzindo tanto o número quanto a atividade dos osteoclastos. Ao contrário de outros bifosfonatos, o clodronato atua diretamente nos osteoblastos, aumentando a formação óssea e diminuindo a proliferação de fibroblastos (Mccaul, 2014; Rice *et al.*, 2015).

Dada a relevância do assunto, é importante a realização de estudos avaliando a eficácia de medicamentos para o manejo adequado da MRONJ e ORN.

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste trabalho foi fazer uma revisão narrativa da literatura sobre a utilização de medicamentos no tratamento da osterradionecrose e osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Foram incluídos estudos clínicos retrospectivos, prospectivos randomizados e relatos de série de casos, publicados entre 2010 e 2023, que investigaram o manejo da ORN e MRONJ por meio do protocolo PENTO/ PENTOCLO. As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: Pubmed, Scielo, Elsevier e Biblioteca Virtual em Saúde, abrangendo artigos em inglês e português. Foram excluídas revisões de literatura simples e relatos de casos.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 USO DE MEDICAÇÕES NO TRATAMENTO DE OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA POR MEDICAMENTOS

Epstein *et al.* (2010) examinaram a eficácia da pentoxifilina e do tocoferol no tratamento da osteonecrose da mandíbula, apresentando uma série inicial de casos que utilizaram pentoxifilina e tocoferol em pacientes com osteonecrose associada a bifosfonatos (MJORN). Foram incluídos pacientes com lesões ósseas persistentes a outros tratamentos. Pentoxifilina e tocoferol foram prescritos na dose de 400 mg duas vezes ao dia associados ao uso de clorexidina 0,12%. Todos os pacientes seguiram um protocolo de uso de clorexidina (10-15 mL) em bochechos por mais de 30 segundos, duas vezes ao dia. Os resultados incluíram avaliação de sinais/sintomas e medida em milímetros da área de osso exposto. Dos 6 pacientes, 1 permaneceu estável, 4 apresentaram melhora com redução da área de osso exposto e sintomas, e 1 caso foi resolvido. Em um caso, houve aumento dos sintomas e da exposição óssea após a interrupção do tratamento com pentoxifilina e tocoferol durante 3 meses. No entanto, houve melhora após o reinício desses medicamentos. A média de redução na área de osso exposto em todos os pacientes foi de 74%, durante um acompanhamento médio de 10 meses. Todos os pacientes não apresentaram dor, vermelhidão ou secreção após o início do tratamento com pentoxifilina e tocoferol. Os medicamentos foram bem tolerados, sem efeitos adversos identificados. Quatro pacientes tinham fatores de risco comórbidos, incluindo tabagismo, uso de prednisona, lenalidomida e falta de higiene oral. Com base nisso, foi possível concluir que o protocolo PENTO pode representar uma estratégia viável para lidar com a MRONJ.

Owosho *et al.* (2016) por meio de um estudo retrospectivo observacional de séries de casos iniciais, demonstraram os resultados do tratamento com PENTO em pacientes com doença óssea metastática/mieloma múltiplo e MRONJ. Sete pacientes com diagnóstico de MRONJ resistente foram encaminhados para avaliação odontológica devido a queixas orais, como exposição óssea, dor na mandíbula e áreas de extração não cicatrizadas. Receberam prescrição de PENTO (pentoxifilina 400mg duas vezes ao dia e vitamina E 400 UI duas vezes ao dia). Todos estavam em

tratamento com medicamentos para tumores ósseos metastáticos/mieloma múltiplo. Os registros clínicos e radiográficos foram analisados para verificar os benefícios terapêuticos do PENTO. Os resultados examinados foram os sintomas, sinais e a área de osso exposto, dividida em quatro categorias: resolução completa, resolução parcial, nenhuma alteração e progressão. Além disso, todos os pacientes receberam enxaguante bucal de clorexidina 0,12% e antibióticos, como Amoxicilina 875 mg + Clavulanato de Potássio 125mg duas vezes ao dia ou Clindamicina 300mg quatro vezes ao dia, por sete dias ou mais, conforme necessário para infecção ativa. Os pacientes foram tratados com PENTO por um tempo médio de 16,8 meses (variando de 3 a 48 meses). Na última consulta de acompanhamento, todos os pacientes apresentaram alívio dos sintomas. Os exames de imagem revelaram um novo preenchimento ósseo nos defeitos radiolúcidos anteriores em todos os pacientes. Dois indivíduos resolveram completamente o osso exposto, enquanto dois tiveram resolução parcial. Em um paciente, não houve alteração no osso exposto, e em outro com três áreas afetadas antes do uso de PENTO, uma área foi completamente resolvida, uma parcialmente e a terceira permaneceu inalterada. O tratamento com PENTO foi bem tolerado por todos os pacientes. Esse estudo mostrou que PENTO é uma adição segura e eficiente no tratamento da MRONJ.

Posse (2022) conduziu um estudo retrospectivo no intervalo de 2011 a 2022, utilizando os registros do Orocentro da FOP-UNICAMP, utilizando o protocolo PENTO em pacientes que tinham sido diagnosticados com ORN ou ONM em estágios variados. Uma análise retrospectiva do período de 2011 a 2022 foi conduzida nos registros do Orocentro da FOP-UNICAMP, onde todos os pacientes tinham sido diagnosticados com ORN ou MRONJ. Informações clínicas, incluindo idade, sexo, presença de sintomas, tempo de evolução da doença, localização das lesões, causa da necrose e tempo de aparecimento da doença após radioterapia ou início da terapia medicamentosa, foram coletadas dos registros digitais dos pacientes. A resposta ao tratamento com PENTO foi avaliada por meio dos sintomas relatados, dos sinais clínicos e das descobertas radiográficas, extraídas dos prontuários digitais e dos registros fotográficos, radiográficos e tomográficos. As medicações usadas no protocolo são autorizadas pela ANVISA no Brasil. Na etapa inicial de desinfecção, foram utilizados os seguintes medicamentos e doses: 1) Fluconazol 150 mg, tomado uma vez ao dia durante 5 dias alternados; 2) Prednisona 20 mg, com um total de dez

cápsulas, tomado uma vez ao dia, exceto nos fins de semana; 3) Clindamicina 300 mg, tomado três vezes ao dia 14 dias ininterruptos. Na segunda fase, incluem-se duas medicações: 1) Pentoxifilina 400 mg, tomado a cada 12 horas por noventa dias; 2) Tocoferol 500 UI, com a mesma frequência e duração da pentoxifilina. Houve uma predominância de pacientes do sexo masculino (proporção de 3 para 1), com uma média de idade de 69 anos, variando de 46 a 87 anos. A mandíbula, principalmente na região posterior, foi o local anatômico mais frequentemente afetado. A maioria dos pacientes relatou episódios de dor em algum momento da evolução da doença, com intensidade variável de acordo com a progressão da condição. A maioria dos pacientes iniciou a necrose óssea após extrações dentárias, com um processo de cicatrização muito lento ou ausente. O período de evolução das duas doenças, desde a primeira detecção até a última avaliação, foi em média de 31 meses. Já o intervalo entre a última radioterapia e o diagnóstico clínico de ORN variou consideravelmente entre os pacientes, com um mínimo de um ano e um máximo de 7 anos após o término da radioterapia. No caso da MRONJ, não foi possível avaliar o tempo entre o início da medicação e a primeira necrose óssea intra- bucal. Todos os oito pacientes prosseguiram o protocolo PENTO com as mesmas medicações pelo menos uma vez durante o curso da doença, havendo ajustes individuais para casos mais graves ou repetição do protocolo devido a recorrências nas exposições ósseas. Em situações em que surgiram novas lesões em áreas anatômicas distintas (após uma extração dentária, por exemplo), foi necessário aplicar o protocolo completo, incluindo a fase de desinfecção e tratamento. Seis dos oito pacientes apresentaram resultados satisfatórios em relação ao tratamento, enquanto 2 foram insatisfatórios. Os autores concluíram que o protocolo se mostrou bastante eficaz no controle da ORN e ONM, impedindo seu avanço, sendo um tratamento acessível e bem aceito pelos pacientes. Contudo, devido à necessidade de tratamento por vários meses na maioria dos casos, isso pode desmotivar os pacientes devido à lentidão dos resultados. Além disso, sugeriram realizar mais estudos, especialmente multicêntricos, para validar definitivamente o protocolo, a fim de que seja amplamente reconhecido e aplicado em todos os serviços de saúde.

4.2 USO DE MEDICAÇÕES NO TRATAMENTO DE OSTEORADIONECROSE

Delanian *et al.* (2011) estudaram a eficácia do tratamento com PENTOCLO em casos graves de osteorradionecrose. Foram incluídos 54 pacientes que apresentavam ORN mandibular resistente, em média, após 5 anos de irradiação prévia devido ao câncer de cabeça e pescoço. Esses pacientes tinham uma média de $1,4 \pm 1,8$ anos de ORN exteriorizada, frequentemente após tentativas infrutíferas de tratamento local e oxigenoterapia hiperbárica. Antes da entrada no estudo, os pacientes foram submetidos a um tratamento de preparação da cavidade bucal por um mês, recebendo diariamente 20 mg de prednisona, 2 g de amoxicilina-clavulanato, 1 g de ciprofloxacina e 50 mg de fluconazol para facilitar uma maior absorção do PENTOCLO, resultando em uma melhora média de 20% na dor e secreção purulenta em todos os pacientes. Cada indivíduo recebeu uma combinação diária de 400 mg de PTX (totalizando 800 mg/dia) duas vezes ao dia, juntamente com 500 UI de vitamina E (totalizando 1.000 UI/dia) e 1.600 mg/dia de clodronato, administrado uma vez ao dia, de segunda a sexta-feira (5 dias/semana). Isso foi alternado com 20 mg de prednisona mais 1.000 mg de ciprofloxacina no fim de semana (2 dias/semana). A dose de PTX foi reduzida de 1.200 para 800 mg/dia para evitar efeitos colaterais em pacientes sem doença vascular. A quantidade de vitamina E foi aumentada de 500 para 1.000mg/dia para garantir atividade antioxidante e interação eficaz com PTX. A diminuição na dose de clodronato, de 7 para 5 dias/semana, foi suficiente para manter a atividade antimacrofágica sem afetar os níveis de cálcio. O uso de prednisona/ciprofloxacina por 2 dias/semana foi eficaz para proporcionar ação anti-inflamatória e antisséptica intermitente. Doze dos 54 pacientes (22%) apresentaram efeitos colaterais mínimos, mas foram incluídos na análise. O desconforto de grau 1–2 nas primeiras semanas de tratamento foi devido a náusea e epigastria (4 pacientes), astenia (2 pacientes), dor de cabeça (1 paciente), vertigem (1 paciente), insônia (1 paciente). Esses pacientes permaneceram no estudo após resolução por redução temporária (2–4 semanas) na dose de PTX (400 mg/dia) ou tratamento sintomático com omeprazol ou heptaminol; 2 pacientes com gastrostomia tiveram problemas com comprimidos de PTX triturados. Todos os pacientes alcançaram recuperação completa (média de 9 meses), apresentando uma ótima segurança em longo prazo, sem nenhum paciente encerrar o tratamento por efeitos colaterais graves. A melhora clínica foi evidenciada pela suspensão de analgésicos, ausência de novas fraturas, fechamento de fístulas cutâneas e melhorias radiológicas tardias. O tratamento prolongado utilizando

PENTOCLO demonstrou ser seguro, eficaz e curativo para a ORN refratária, promovendo a cicatrização tanto da mucosa quanto do osso, além de uma significativa melhora dos sintomas. No entanto, essas descobertas necessitam de confirmação por meio de um ensaio randomizado.

Robard *et al.* (2014) conduziram um estudo retrospectivo incluindo 27 pacientes, com idade média de 65 anos ± 12 , tratados para ORN na mandíbula após radiação para câncer de cabeça e pescoço. O protocolo PENTOCLO foi usado entre janeiro de 2010 e março de 2011. O objetivo principal foi reduzir a área óssea exposta até a completa cicatrização. Avaliações clínicas e radiológicas foram feitas antes do tratamento, após um mês de terapia com antibióticos e corticosteroides (M1), e aos 3, 6 e 12 meses durante o uso de PENTOCLO. A etapa inicial do tratamento, com duração de 4 a 6 semanas, visava reduzir a infiltração tecidual. Consistia na administração diária de uma combinação de 2 g de amoxicilina-ácido clavulânico, 1 g de ciprofloxacina, 50 mg de fluconazol, 20 mg de prednisona e 20 mg de omeprazol. A segunda fase, utilizando PENTOCLO, continuou até a completa cicatrização. Isso envolveu doses diárias de 800 mg de pentoxifilina, 1 g de tocoferol, 1600 mg de clodronato, administrados cinco dias por semana de segunda a sexta, e 20 mg de prednisona, duas vezes por semana, aos sábados e domingos. Observou-se melhora na ulceração da mucosa em 16 de 21 pacientes após 3 meses e em 12 de 17 pacientes após 6 meses com PENTOCLO. Dezesseis pacientes alcançaram a cura. O tempo médio de cicatrização foi de 82 dias (variando de 32 a 266 dias), sendo mais curto após cirurgia e radioterapia (49 dias) e mais longo após quimiorradioterapia (169 dias). A recuperação radiológica foi mais lenta, com nove dos 20 pacientes mostrando melhora após 3 meses. O esquema terapêutico PENTOCLO mostrou regressão tanto clínica quanto radiológica da ORN, reduzindo a necessidade de cirurgias complexas.

Hayashi *et al.* (2015) identificaram treze pacientes em registros médicos, sendo uma mulher e doze homens, com idades entre 45 e 79 anos, todos submetidos a mais de 60 Gy de radioterapia na área da cabeça e pescoço, utilizando terapia de radiação com intensidade modulada (IMRT) ou campos opostos, sem especificar o tipo de radiação para cada um. Nove pacientes também realizaram quimioterapia. Doze desenvolveram ORN na mandíbula e um na maxila, alguns relacionados a extrações dentárias e problemas periodontais. Onze pacientes apresentaram melhora, com um ainda em tratamento e outro sem progresso após 22 meses, optando por ressecção

mandibular. Não houve relato de efeitos adversos nos pacientes, que toleraram bem os medicamentos. O tempo médio de tratamento dos 11 pacientes com melhora foi de 13,5 meses, variando de 1 a 33 meses. Apesar das melhorias observadas em um curto período, com média de 13,5 meses de tratamento, mais estudos clínicos controlados são necessários para confirmar a eficácia e segurança dessa estratégia no tratamento da ORN na odontologia hospitalar.

Patel *et al.* (2016) analisaram retrospectivamente (de janeiro de 2008 a fevereiro de 2014) registros oncológicos de cabeça e pescoço para identificar pacientes com ORN, que passaram por tratamento utilizando o protocolo PENTO. Entre os 62 pacientes tratados com pentoxifilina e vitamina E, 14 em cada 25 casos (56%) viram a resolução da ORN. Já quando combinados com antibióticos, apenas 6 de 22 casos (27%) foram resolvidos. A dose de pentoxifilina foi de 400 mg duas vezes ao dia e de tocoferol 1.000 UI uma vez ao dia. A administração de antibióticos ocorreu apenas se houvesse evidência clínica de infecção. O sucesso foi definido quando a mucosa cobria os locais com exposição óssea, acompanhado do alívio dos sintomas. Cerca de 28 pacientes (45%) responderam positivamente ao tratamento, enquanto cinco (15%) mantiveram a exposição óssea, mas relataram melhora sintomática com o uso prolongado de pentoxifilina e tocoferol. A média de tempo para a cicatrização foi de 8 meses (variando de 2 a 24 meses) com pentoxifilina e tocoferol, enquanto nos casos em que não houve cicatrização da ORN, foi de 13 meses (variando de 2 a 36 meses).

Kolokythas *et al.* (2019) realizaram uma revisão sistemática sobre o manejo médico da ORN e os resultados obtidos com a utilização do PENTO. Um total de 211 pacientes, com idades variando entre 30 e 87 anos, receberam tratamento com a combinação de tocoferol e pentoxifilina, com ou sem clodronato, para a ORN persistente ou resistente. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (147), e 39 eram do sexo feminino. Diversos tratamentos anteriores foram aplicados, como OHB, antibióticos e cirurgias de desbridamento. Os resultados reportados incluíram recuperação total ou melhora significativa da ORN, suficiente para não precisar de mais intervenções médicas. Cento e vinte e seis pacientes (60%) mostraram melhora ou recuperação completa, evitando a necessidade de novos procedimentos médicos ou cirúrgicos. A condição permaneceu estável em 60 pacientes, mas em 15 casos houve progressão, exigindo intervenção cirúrgica. Dez pacientes foram perdidos

durante o acompanhamento ou faleceram por outras razões durante o tratamento. Os pacientes toleraram bem o tratamento, sendo que os distúrbios gastrointestinais foram o efeito colateral mais comum, facilmente resolvidos com medicamentos. Os resultados sugeriram sucesso no uso de tratamento antioxidante, especificamente pentoxifilina e tocoferol, para ORN. Todos os casos tratados com essa terapia estavam em estágios avançados de ORN ou eram resistentes a outras formas de tratamento. Essa terapia resultou em recuperação total ou melhora significativa em 60% dos casos, a maioria dos quais já havia falhado em outras terapias. Para 28% dos pacientes, a doença permaneceu estável, sem a necessidade de nova cirurgia. Apenas 7% dos casos tiveram progressão da doença e precisaram de intervenção cirúrgica. Houve também resultados promissores na avaliação da pontuação SOMA e redução do osso exposto após 36 meses de tratamento, com um aumento significativo desses indicadores nos estudos avaliados nesta revisão. Os resultados indicam um papel viável para a terapia médica na ORN, evidenciado pela melhora dos sintomas e pela interrupção ou regressão da doença em todas as fases. O regime inicialmente proposto por Delanian et al., consistindo em 800 mg de pentoxifilina e 1.000 UI de vitamina E diariamente por no mínimo 6 meses, parece ser recomendado, mas há falta de consenso sobre a adição de antibióticos e/ou bifosfonatos ao tratamento. Por isso, são necessários estudos prospectivos multicêntricos bem elaborados para uma melhor compreensão do tratamento médico da ORN.

Dissard *et al.* (2020) realizaram um estudo incluindo 27 pacientes com ORN na mandíbula que foram tratados entre janeiro de 2014 e fevereiro de 2016. Após um período inicial de 28 dias com antibioticoterapia, antifúngicos e corticosteroides, receberam diariamente a combinação de PENTOCLO por até 24 meses, visando à cura. O plano terapêutico envolveu duas etapas. A primeira, chamada de fase de desinfecção, teve duração de 28 dias e incluiu ciprofloxacino 500 mg suspensão oral, manhã e noite; clindamicina 300 mg, duas cápsulas, manhã, meio-dia e noite; fluconazol 50 mg suspensão oral, uma vez ao dia; prednisona 20 mg, uma vez ao dia; e omeprazol 20 mg, uma vez ao dia. A segunda fase terapêutica, conhecida como a fase PENTOCLO principal, teve início após o término da fase 1. As escolhas dos medicamentos e dosagens consistiram em: pentoxifilina 400 mg, 1 comprimido, manhã e noite; tocoferol 500 mg, 1 cápsula, manhã e noite; clodronato 800 mg, 1 comprimido, manhã e noite, de segunda a sexta-feira (5 dias por semana); prednisona

20 mg, uma vez ao dia, sábado e domingo (2 dias por semana); e omeprazol 20 mg, uma vez ao dia, sábado e domingo (2 dias por semana). O término do tratamento ocorreu com a completa cura clínica (cicatrização da mucosa, sem exposição do osso), encerrando definitivamente todo o tratamento naquela data ou ao final de um máximo de 2 anos sem alcançar a cura completa, sendo considerado, nesse caso, o tratamento com PENTOCLO como ineficaz. Os resultados indicaram uma redução de 28% na área exposta aos 2 meses, 55% aos 6 meses e 92% aos 24 meses, com uma diminuição de 23%, 38% e 50% na pontuação do SOMA, respectivamente. Um ciclo completo do tratamento levou à cura de 76,5% dos pacientes, em média, em 9,6 meses. Esses achados reforçam que o PENTOCLO se mostra como uma terapia simples, de boa tolerância e eficaz para o tratamento da ORN na mandíbula.

Dos Anjos *et al.* (2021) investigaram a eficácia da combinação de pentoxifilina e tocoferol no tratamento da ORN dos maxilares. As informações dos participantes foram analisadas por meio de registros médicos e exames de imagem. Todos os pacientes previamente receberam radioterapia na região da cabeça e pescoço e foram diagnosticados com osteorradionecrose nos maxilares. O estudo envolveu 25 pacientes com ORN maxilar ou mandibular encaminhados ao serviço de Oncologia Oral do Hospital de Câncer de Pernambuco - Brasil, entre janeiro de 2015 e agosto de 2018. Todos eram maiores de 18 anos e receberam tratamento oral com PENTO (pentoxifilina 400 mg + tocoferol 400 mg - uma vez ao dia) após o diagnóstico final de ORN. O tratamento continuou até a evidência clínica de cicatrização oral completa ou parcial ou por pelo menos 45 dias. A sequestrectomia foi realizada após 45 dias de PENTO, se não houvesse regressão. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (80%, 20/25) e tinha diagnóstico de carcinoma espinocelular (84%, 21/25). A língua foi o local tumoral mais comum (32%, 8/25). A ORN foi predominante na mandíbula (68%, 17/25), sendo a extração dentária o desencadeador principal (72%, 18/25). A maioria tinha doença em estágio inicial (56%, 14/25), enquanto cinco pacientes (20%) apresentaram doença avançada (estágio III, 20%) no momento da avaliação. Quinze pacientes (60%) receberam PENTO por mais de 6 meses. O tratamento foi geralmente bem tolerado, embora dois pacientes tenham relatado palpitações e um desconforto gastrointestinal superior. Em 16 dos 25 pacientes (60%), a sequestrectomia foi realizada após a falha do tratamento; desses, 10 alcançaram a cicatrização completa da mucosa. No contexto geral, o PENTO resultou em cicatrização completa da

mucosa em 76% (19/25) dos pacientes. A cicatrização completa da mucosa foi obtida em 9 de 10 pacientes que usaram apenas PENTO e em 10 de 19 que fizeram uso de PENTO + sequestrectomia. Desses, 60% (6/10) dos que responderam completamente estavam no estágio I e todos haviam utilizado PENTO por mais de 3 meses. Curiosamente, todos os pacientes com cicatrização parcial foram submetidos à sequestrectomia devido à doença avançada. Entre eles, 66,6% (4/6) estavam no estágio III, 33,4% (2/6) no estágio II, e nenhum no estágio I. Em relação ao tempo de tratamento, 60% (4/6) estiveram em PENTO por mais de 6 meses. Os resultados revelaram que, após o tratamento com pentoxifilina e tocoferol, 76% dos pacientes (19 de 25) alcançaram a completa cicatrização da mucosa, dos quais 47,3% (9 de 19) não necessitaram de sequestrectomia. Neste grupo específico, 77,7% (7 de 9) estavam no estágio I e 33,3% (3 de 9) utilizaram o protocolo por até 3 meses. Entre os pacientes submetidos à sequestrectomia, 52,7% (10 de 19) alcançaram a cicatrização completa da mucosa. Destes, 60% (6 de 10) estavam no estágio I e todos os pacientes utilizaram o protocolo por mais de 3 meses. Aqueles com cicatrização mucosa parcial representaram 24% da amostra (6 de 25). Neste grupo, 66,6% (4 de 6) estavam no estágio III e 60% (4 de 6) usaram o protocolo por mais de 6 meses. A combinação de pentoxifilina e tocoferol demonstrou ser um tratamento eficaz para a osteorradionecrose dos maxilares, podendo, quando associada à sequestrectomia, evitar procedimentos cirúrgicos mais invasivos.

Patel *et al.* (2021) observaram os desfechos clínicos de pacientes com ORN já estabelecida, tratados exclusivamente com PENTO ou PENTOCLO. A terapia com pentoxifilina, tocoferol (PENTO) e clodronato (PENTOCLO) mostrou resultados iniciais promissores. O esquema PENTO envolveu pentoxifilina 400 mg duas vezes ao dia e vitamina E 1.000 UI uma vez ao dia. Já o esquema PENTOCLO incluiu clodronato de sódio 800 mg duas vezes ao dia. Os pacientes foram avaliados após um mês para verificar adesão e possíveis efeitos colaterais. Aqueles que aderiram foram revisados trimestralmente no primeiro ano e quadrimestralmente nos anos seguintes. Em casos de infecção aguda, a revisão era antecipada e o protocolo antibiótico iniciado conforme previamente estabelecido. O tratamento resultou na cura da ORN em 54,4% (n =92/169) dos pacientes, com uma média de 12,9 meses. A comparação entre PENTO e PENTOCLO indicou a superioridade significativa do primeiro regime, sendo

o parâmetro avaliado, a evidência clínica de cicatrização parcial ou completa da mucosa oral.

Arqueros- Lemus *et al.* (2023) realizaram uma revisão sistemática para avaliar a eficácia do PENTO no tratamento da ORN. Todos eles descreveram pacientes que alcançaram uma completa cobertura mucosa, sem exposição óssea, após o tratamento com PENTO. Foram incluídos 11 estudos onde a melhora clínica ou a estabilização da condição foram observadas em 7,6% a 66,6% dos pacientes avaliados, enquanto a progressão da doença foi identificada em apenas 5 estudos, envolvendo 7,6% a 32% dos participantes. A porcentagem de completa resolução, sem exposição óssea, variou de 16,6% a 100% dos indivíduos. O tratamento usando PENTO obteve sucesso no controle completo da condição em muitos pacientes, entretanto, não foi encontrado um protocolo uniforme estabelecido. É crucial determinar as doses adequadas dos medicamentos e avaliar os benefícios da inclusão de antibióticos e clodronato. Os autores concluíram que o tratamento com PENTO foi eficaz em casos leves a moderados de ORNJ, porém não foi adequado para lesões avançadas. Em estágios avançados, a intervenção cirúrgica ainda é a principal opção, mas a terapia PENTO é recomendada antes e após o procedimento. É desejável criar um padrão de tratamento, mas são imprescindíveis ensaios clínicos mais consistentes para definir doses adequadas de PENTO.

4.3 USO DE MEDICAÇÕES NA PREVENÇÃO DE OSTEORRADIONECROSE

Patel *et al.* (2016) analisaram retrospectivamente informações de extrações dentárias em pacientes submetidos à radioterapia, recebendo o protocolo PENTO preventivamente. Após consentimento, iniciaram um regime padrão com pentoxifilina 400 mg duas vezes ao dia e tocoferol (vitamina E) 1.000 UI por dia, idealmente um mês antes da extração e no pós-operatório até a completa cicatrização do alvéolo. Os pacientes foram classificados em alto, moderado ou baixo risco de ORN pós-extração dentária para fins de análise. Um total de 82 pacientes (58 homens, 24 mulheres), com média de idade de 55 anos (variação de 17 a 83), submeteram-se a 390 extrações (232 na mandíbula, 158 na maxila) em média após 95 meses (variação de 2 a 480) da radioterapia. Todos os pacientes passaram por tratamento de radioterapia em áreas de cabeça e pescoço. Trinta e um pacientes (39%) também receberam

quimioterapia. Seis pacientes não conseguiram tolerar a combinação de pentoxifilina e tocoferol, com 2 pacientes recebendo apenas pentoxifilina e 4 apenas tocoferol. Dos 76 restantes, eles seguiram o tratamento padrão. Trinta pacientes (27%) receberam antibióticos no pré-operatório, e 77 pacientes (94%) no pós-operatório. A média de tempo de utilização da PENTO foi de 11 semanas antes da cirurgia e 13,6 semanas após. O único paciente desenvolveu ORN após a extração. A combinação PENTO, sendo mais simples, econômica e de melhor tolerância em comparação com a oxigenoterapia hiperbárica (OHB), pode resultar em uma menor incidência de ORN após extrações. Estabelecer um regime eficaz poderia diminuir a necessidade de tratamentos dentários mais invasivos antes da radioterapia, impactando positivamente a qualidade de vida dos pacientes. Apesar da dificuldade na interpretação direta dos dados sem comparações ou controles, nossas descobertas sugerem a relevância do uso profilático de PENTO para prevenir a ORN em extrações dentárias necessárias.

Samani *et al.* (2022) elaboraram um estudo sobre o uso profilático do protocolo PENTO para extrações dentárias em pacientes submetidos à radioterapia na região da cabeça e pescoço. As extrações dentárias em pacientes, que receberam doses totais superiores a 40Gy, foram complementadas com PENTO profilático (pentoxifilina 400 mg duas vezes ao dia e vitamina E 1000 UI ao dia). O uso consistiu na administração de PENTO por pelo menos uma semana antes da extração dentária e continuando por até três meses no pós-operatório. Os pacientes receberam antibióticos por sete dias após a cirurgia, sendo a primeira escolha: amoxicilina 500 mg três vezes ao dia; segunda escolha: metronidazol 400 mg três vezes ao dia; Terceira escolha: clindamicina 300 mg quatro vezes ao dia. Foram incluídos 219 pacientes que precisaram de 1.079 extrações dentárias. A média de idade foi de 60 anos (variando entre 24 e 93 anos), sendo a maioria homens (n=154/219, 70,3%). A maioria dos pacientes seguiu o regime recomendado (148 de 219, 67,6%). Nos pacientes que não apresentaram efeitos colaterais, a administração de PENTO continuou por 2 meses, sendo feita uma reavaliação clínica no terceiro mês após a cirurgia. De maneira geral, a ORN foi detectada em 12 de 219 pacientes e em 17 de 1.079 locais de extração dentária. Em áreas onde a cicatrização estava lenta ou ausente, indicando possíveis sinais de ORN, o uso de PENTO foi mantido e, se viável, o clodronato de sódio 800 mg duas vezes ao dia foi incluído no tratamento. As revisões foram realizadas trimestralmente no primeiro ano e, posteriormente, a cada quatro

meses até a completa recuperação. A utilização do algoritmo de aumento de gradiente (Gradient Boosting) demonstrou que o local de extração foi o fator mais influente na ocorrência de ORN carregando mais que o dobro da influência de qualquer outro fator. A extração de dentes molares, incluindo os terceiros molares, aumentou o risco de ORN em dez vezes. Outros fatores que influenciaram a ocorrência de ORN incluíram extrações sem aproximação das bordas, diagnósticos odontológicos que envolviam o osso alveolar, sublocais de tumor oral, e falta de adesão ao protocolo proposto. A análise mostrou que pacientes que seguiram totalmente o regime PENTO tiveram uma redução de 43% na taxa de ORN, enquanto a conformidade parcial resultou em uma redução de 38%. Essa abordagem de baixo custo e segura foi bem aceita pela maioria dos pacientes. Os autores sugeriram um ensaio clínico randomizado para lidar com as limitações de um estudo retrospectivo.

Colapinto *et al.* (2023) verificaram o impacto da pentoxifilina e do tocoferol em pacientes com ORN após extrações dentárias. Foram selecionados 202 pacientes do sexo feminino com ORN no estágio I, segundo a classificação da American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) de 2022, com média de idade de 66,4 anos $\pm$ 8,3 anos, divididos em dois grupos. O grupo de teste (n = 108) recebeu um protocolo farmacológico contendo pentoxifilina e tocoferol (2 meses antes e 6 meses após a operação). No grupo controle (n = 94), procedimentos de sequestrectomia foram realizados sem qualquer preparação medicamentosa. Os pacientes do grupo de teste não manifestaram recidiva ou complicações nos seis meses após a cirurgia. Já no grupo controle, 71% dos pacientes sofreram recaída imediata ou dentro de dois meses, enquanto os demais não tiveram cicatrização ou desenvolveram complicações infecciosas, como abscesso ou celulite. Após esse período, os pacientes do grupo controle receberam o mesmo protocolo farmacológico do grupo teste, resultando na completa resolução das lesões de ORN clinicamente, sem recorrência ou problemas adicionais durante o acompanhamento. Os autores sugeriram que a não resolução pode ser resultado do estresse oxidativo, da deficiência na resposta inflamatória e imunológica óssea, e da má circulação sanguínea. Além disso, a própria cirurgia de sequestrectomia é um procedimento lesivo, podendo desencadear o desenvolvimento da osteonecrose ao agravar o estado isquêmico dos tecidos circundantes. Conforme os achados desse estudo clínico, a aplicação de pentoxifilina e tocoferol dois meses antes da sequestrectomia

e por até 6 meses durante o processo de consolidação óssea parece ter benefícios para resolver a ORN.

Lombardi *et al.* (2023) desenvolveram um estudo clínico com intuito de avaliar a efetividade do uso conjunto de pentoxifilina e tocoferol (PENTO) na prevenção da ORN em pacientes que passaram por cirurgia oral após radioterapia na região da cabeça e pescoço. Foram inclusos 29 pacientes que foram submetidos a 75 intervenções cirúrgicas, como extrações dentárias e colocação de implantes. O protocolo profilático PENTO consistiu na administração de pentoxifilina 400 mg, duas vezes ao dia, e tocoferol 800 UI uma vez ao dia, tendo início uma semana antes da intervenção cirúrgica e 8 semanas após. A adequação do meio bucal foi realizada duas semanas antes da cirurgia. A antibioticoterapia foi prescrita a partir do dia da cirurgia, nos casos onde apresentava infecção clínica aparente e em todos casos de implantodontia, sendo a amoxicilina 1 g, 3 vezes ao dia por duas semanas ou clindamicina 600 mg, 3 vezes ao dia em casos de alergia à penicilina. Dos 29 pacientes, 28 foram submetidos a extração dentária, enquanto um paciente foi submetido apenas à implantodontia. Para avaliação do risco de ORN, os autores adotaram uma pontuação prognóstica, com base na quimioterapia, idade, tipo de intervenção e higiene oral foi investigada. Os pacientes foram alocados em três diferentes grupos de risco, sendo baixo (9 pacientes), moderado (13 pacientes) e alto (7 pacientes). O valor médio obtido mediante a pontuação foi 5,82, correspondendo a um risco moderado. No segundo mês após a cirurgia, o exame clínico foi realizado e quatro pacientes apresentaram uma excelente cicatrização sem nenhum sinal de exposição óssea. Dos 29 pacientes, quatro desenvolveram ORN após os procedimentos cirúrgicos, com 5,6% dos casos relacionados a extrações dentárias e 25% a implantes. Em todos os casos, a ORN desenvolveu-se na mandíbula. Três dos pacientes afetados pertenciam ao grupo de alto risco e um estava no de risco moderado. Em relação ao tratamento, dois pacientes foram tratados com intervenção cirúrgica conservadora, um com ressecção mandibular e o outro um acompanhamento periódico do osso necrótico, levando em consideração a estabilidade clínica e ausência de sintomas. Os autores concluíram que o protocolo PENTO é um método de prevenção de ORN eficaz, acessível, seguro e bem tolerado, mas são necessários mais estudos para definir sua eficácia sem depender da antibioticoterapia.

3 DISCUSSÃO

A osteonecrose da mandíbula induzida por medicamentos e a osteorradionecrose apresentam semelhanças histológicas, indicando que a melhora no fluxo sanguíneo, o aumento do suprimento sanguíneo na lesão e o controle da sinalização do TGF- β 1/BMP podem ser benéficos para ambos. Assim, o uso de pentoxifilina, um inibidor não seletivo de fosfodiesterases (PDEs) que pode melhorar a microcirculação e atuar como medicamento antifibrótico na ORN, possivelmente exerce efeitos preventivos e terapêuticos semelhantes na ONM e ORN (Li; Wang, 2020).

A pentoxifilina, derivada da metilxantina, exerce ação anti-TNF- α , aumenta a maleabilidade dos glóbulos vermelhos, promove a vasodilatação, inibe reações inflamatórias no organismo, reduz a proliferação de fibroblastos na pele humana e a produção de matriz extracelular e estimula a atividade da collagenase em ambiente controlado. Ela e seus metabólitos melhoram o fluxo sanguíneo, diminuindo a viscosidade do sangue. Em indivíduos com doença arterial periférica crônica, essa ação amplia o fluxo sanguíneo para a microcirculação afetada e aprimora a oxigenação dos tecidos (Mccaul, 2014; Rice *et al.*, 2015; Rivero; Shamji; Kolokythas, 2017). Atua também na neutralização da condição isquêmica crônica que está na raiz do tecido osteonecrótico, permitindo a completa recuperação da vitalidade óssea afetada e a remoção do osso necrótico (Colapinto *et al.*, 2023).

Além disso, a PTX tem sido combinada com medicamentos anti-hipertensivos, β -bloqueadores, digitálicos, diuréticos e anti-arrítmicos. Observou-se uma leve redução na pressão arterial, portanto, é recomendável monitorar periodicamente a pressão arterial em pacientes que recebem terapia anti-hipertensiva concomitante. Se necessário, a dose dos agentes anti-hipertensivos deve ser diminuída. A utilização conjunta de medicamentos contendo pentoxifilina e teofilina resulta no aumento dos níveis de teofilina e pode causar toxicidade em alguns casos. Esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais de toxicidade, e a dosagem de teofilina deve ser ajustada conforme necessário (Fan *et al.*, 2014).

Estudos clínicos com pentoxifilina mostraram doses variando entre 400 mg para comprimidos, três vezes ao dia, durante as refeições (Fan *et al.*, 2014; Rice *et al.*, 2015) e de 200 a 400 mg para cápsulas (Fan *et al.*, 2014). Efeitos colaterais foram

raros, com incidência inferior a 1%, relacionados principalmente ao sistema digestivo e nervoso central. Recomenda-se redução de dose se surgirem efeitos colaterais, interrompendo se persistirem. A administração oral tem rápida absorção e os metabólitos aparecem no plasma em cerca de uma hora (Fan *et al.*, 2014). Apesar de seu efeito poder ser notado em 2 a 4 semanas, é recomendado manter o tratamento por no mínimo 8 semanas (Rice *et al.*, 2015).

O tocoferol, conhecido como vitamina E, é uma vitamina lipossolúvel e um antioxidante de atividade moderada. Sua capacidade antioxidante permite eliminar substâncias reativas de oxigênio associadas à formação da ORN, causando peroxidação na membrana celular e outros efeitos prejudiciais (Colapinto *et al.*, 2023; Fan *et al.*, 2014; Mccaul, 2014; Rivero; Shamji; Kolokythas, 2017). Além disso, o tocoferol exibe certo bloqueio do TGF- β 1 e manifesta um efeito antifibrótico mediado por genes de pró-colágeno (FAN *et al.*, 2014; MC CAUL, 2014) e cria um ambiente propício para o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos, estimulando localmente a angiogênese (Colapinto *et al.*, 2023).

O clodronato (CDO) é um bifosfonato de primeira geração aprovado para tratamento de osteoporose, hiperparatireoidismo, hipercalcemia maligna e mieloma múltiplo. O clodronato diminui a reabsorção óssea ao reduzir a quantidade e a atividade dos osteoclastos. Além disso, é reconhecido por diminuir as citocinas inflamatórias IL-1 β , IL-6 e TNF- α . Embora os bifosfonatos estejam ligados à osteonecrose dos maxilares relacionada à terapia antirreabsortiva, estudos franceses observaram o uso eficaz do CDO em casos graves de ORN. Notavelmente, entre esses medicamentos, o clodronato também age nos osteoblastos, aumentando a formação óssea e reduzindo a proliferação de fibroblastos. No entanto, há uma resistência clara entre os cirurgiões diante do aumento da osteonecrose da mandíbula causada por agentes antirreabsortivos em considerar o clodronato como tratamento para ORN. O CDO se destaca dos bifosfonatos, pois pode estimular a função dos osteoblastos e reduzir a expressão de citocinas inflamatórias (Mccaul, 2014; Rice *et al.*, 2015).

Um total de 800 – 1.200 mg de pentoxifilina (400 mg tomado oralmente 2–3 vezes ao dia) associado a 1.000 UI de tocoferol (ingerido por via oral uma vez ao dia) tem sido observado como eficaz e seguro no tratamento da ORN, acelerando a cicatrização da necrose dos tecidos moles. O uso de clodronato 1.600 mg (cápsula de

800 mg tomada oralmente duas vezes ao dia) demonstrou eficácia no tratamento de casos graves ou resistentes de ORN quando administrado com pentoxifilina e tocoferol (Banjar; Patel; Abed, 2023)

O intuito desse protocolo medicamentoso é estabelecer um ambiente ósseo propício para a recuperação. A ampliação do fluxo sanguíneo pode atrair todas as células inflamatórias e de defesa para a área afetada, separando o tecido ósseo necrótico do tecido vital e reativo. Dessa forma, esse tecido em processo de cicatrização facilitará a remoção cirúrgica, menos invasiva do que anteriormente. Com a circulação sanguínea aprimorada pelo tratamento medicamentoso, observa-se uma melhora significativa tanto na cicatrização da mucosa quanto na óssea (Li e Wang, 2020; Colapinto *et al.*, 2023).

O protocolo PENTO demonstrou resultados promissores para tratamento de lesões ósseas persistentes e manejo da MJORN (Epstein *et al.*, 2010; Owosho *et al.*, 2016; Posse *et al.*, 2022). Essa terapia apresentou desde a resolução completa, até a resolução parcial ou ausência de alteração na área do osso exposto. Além das alterações clínicas, os exames de imagem revelaram um novo preenchimento ósseo dos defeitos radiolúcidos anteriores (Owosho *et al.*, 2016; Posse *et al.*, 2022). Geralmente, a administração dos medicamentos envolvidos neste protocolo é bem tolerada, com efeitos adversos raramente relatados (Epstein *et al.*, 2010; Owosho *et al.*, 2016).

Em uma série de casos com seis pacientes que apresentavam MJORN, Epstein *et al.* (2010) utilizaram o protocolo PENTO por um período de 10 meses. A maioria dos pacientes (4 de 6) apresentou uma melhora significativa, com redução média de 74% na área de osso exposto. Além disso, um paciente teve resolução completa da condição, enquanto outro manteve-se estável. O estudo destaca a importância da continuidade do tratamento, uma vez que a interrupção do protocolo PENTO resultou em agravamento dos sintomas e da exposição óssea, que foram revertidos com o reinício da medicação. O estudo retrospectivo de Owosho *et al.* (2016) adotou o mesmo protocolo PENTO para o tratamento da MJORN em uma série de sete casos iniciais por um tempo médio de 16,8 meses, resultando em alívio dos sintomas para todos os pacientes. Os resultados variaram entre resolução completa, resolução parcial e ausência de alteração na área de osso exposto, indicando que, embora o

protocolo PENTO não seja uma cura garantida, ele pode proporcionar melhorias significativas, especialmente em casos de MRONJ resistente a outros tratamentos.

A utilização de PENTO isoladamente em pacientes com ORN em estágio inicial, apresentou grande eficácia para promover a cura, especialmente quando utilizado por mais de três meses (Dos Anjos et al. 2021). Entretanto, em casos mais avançados de ORN, a sequestrectomia combinada com PENTO pode ser necessária para alcançar resultados satisfatórios (Dos Anjos et al. 2021; Arqueros- Lemus *et al.* (2023), com uma taxa de cicatrização completa em 52,7% dos casos. (Dos Anjos et al. 2021). No estudo realizado por Dos Anjos et al. (2021), o tratamento com PENTO resultou em uma taxa de cicatrização completa da mucosa em 76% dos casos, com uma parte significativa desses pacientes (47,3%) não necessitando de sequestrectomia. Corroborando com essa pesquisa, Kolokythas *et al.* (2019) mostrou que a terapia antioxidante resultou em recuperação completa ou melhora significativa em 60% dos pacientes com ORN, evitando a necessidade de intervenções adicionais. Neste estudo, os pacientes já haviam passado por diversos tratamentos anteriores, como oxigenoterapia hiperbárica, antibióticos e cirurgias de desbridamento.

A administração de PENTO antes e após as extrações é uma alternativa abordada em alguns estudos, apresentando uma baixa incidência de ORN (Patel *et al.*, 2016; Samani *et al.*, 2022; Colapinto *et al.*, 2023; Lombardi *et al.*, 2023). Um estudo feito por Lombardi *et al.* (2023) demonstrou que o uso profilático de PENTO, iniciado uma semana antes da cirurgia e continuado por oito semanas após, foi eficaz na prevenção de ORN na maioria dos casos, evidenciando que os pacientes afetados na maioria dos casos pertenciam ao grupo de maior risco. Nesse mesmo estudo, a colocação de implantes apresentou uma taxa de complicação significativamente maior para o desenvolvimento da ORN, em comparação com as extrações dentárias. Esses resultados indicam que, embora o protocolo PENTO seja uma abordagem preventiva eficaz, especialmente em pacientes com risco moderado, o risco de ORN ainda é significativo em pacientes de alto risco, particularmente em procedimentos de implante.

Através de uma análise retrospectiva, com intuito de avaliar a efetividade do protocolo PENTO profilaticamente para extrações dentárias em pacientes submetidos à radioterapia na região da cabeça e pescoço, Samani *et al.* (2022) selecionaram uma amostra considerável de 219 pacientes e 1.079 extrações dentárias. O uso do

protocolo iniciou-se uma semana antes do procedimento cirúrgico e foi mantido por até três meses no pós-operatório. As revisões foram realizadas trimestralmente no primeiro ano e, posteriormente, a cada quatro meses até a completa recuperação. A pesquisa demonstrou que a adesão completa ao regime PENTO resultou em uma redução significativa de 43% na incidência de ORN, enquanto a conformidade parcial ainda ofereceu uma redução de 38%. No entanto, os autores mencionam as limitações inerentes a um estudo retrospectivo, como a ausência de um grupo controle e dificuldade na interpretação definitiva dos resultados (Patel *et al.*, 2016; Samani *et al.*, 2022).

Em um estudo realizado por Colapinto *et al.* (2023), foi selecionado uma amostra com 202 mulheres com ORN no estágio I, segundo a classificação da American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) de 2022, obtiveram um resultado significativo na terapia preventiva para ORN com o protocolo PENTO. No grupo de teste, que recebeu pentoxifilina e tocoferol antes e após a sequestrectomia, nenhum caso de recidiva ou complicação foi observado, ao contrário do grupo controle, onde 71% dos pacientes enfrentaram recaídas ou complicações infecciosas. Nesse mesmo estudo, os resultados sugeriram que o desfecho do grupo controle foi atribuído ao estresse oxidativo, a resposta inflamatória inadequada e a má circulação sanguínea, sendo esses fatores contribuintes para ineficácia do tratamento da ORN, e que a sequestrectomia por si só pode agravar o estado isquêmico dos tecidos, exacerbando a condição.

Em um dos estudos realizados, foi identificado que o local de extração, especialmente em dentes molares, incluindo terceiros molares, aumentou o risco de ORN em dez vezes, sendo fator mais determinante para o desenvolvimento de ORN. Outros fatores que influenciaram a ocorrência de ORN incluíram extrações sem aproximação das bordas, diagnósticos odontológicos que envolviam o osso alveolar, sub locais de tumor oral, e falta de adesão ao protocolo proposto. (Samani *et al.*, 2022). Além disso, o uso de antibióticos no pós-operatório e a continuidade do PENTO em pacientes com cicatrização lenta ou sinais iniciais de ORN mostraram ser estratégias úteis para mitigar complicações (Samani *et al.*, 2022; Lombardi *et al.*, 2023). Entretanto, são necessárias mais pesquisas para avaliar a eficácia do PENTO de forma isolada, sem o suporte da antibioticoterapia, para determinar se o protocolo pode ser igualmente eficaz sem a intervenção antibiótica (Lombardi *et al.*, 2023).

Sugere-se que a profilaxia com PENTO poderia não apenas reduzir a ocorrência de ORN, mas também minimizar a necessidade de intervenções odontológicas mais invasivas antes da radioterapia, o que, por sua vez, poderia melhorar a qualidade de vida dos pacientes oncológicos (Patel *et al.*, 2016; Lombardi *et al.*, 2023). Além disso, os achados ressaltam que esse protocolo é um método acessível, seguro e bem tolerado (Patel *et al.*, 2016; Samani *et al.*, 2022; Colapinto *et al.*, 2023; Lombardi *et al.*, 2023), mas seu uso deve ser cuidadosamente considerado em pacientes com alto risco de ORN, especialmente em cirurgias mais invasivas (Patel *et al.*, 2016; Lombardi *et al.*, 2023).

O tratamento de longa duração exigido pelo protocolo PENTO, frequentemente é necessário devido à natureza crônica e recorrente da MJORN e ORN, pode levar à desmotivação dos pacientes, o que representa um desafio adicional no manejo clínico (Posse *et al.*, 2022). Apesar dos benefícios, o protocolo pode não ser igualmente eficaz para todos os pacientes (Delanian *et al.*, 2011; Posse *et al.*, 2022). A utilização do protocolo mostrou-se bastante eficaz em casos leves e moderados, porém não apresentou resultados satisfatórios para lesões avançadas (Posse *et al.*, 2022; Arqueros- Lemus *et al.* 2023; Lombardi *et al.*, 2023). Levando em consideração destruições ósseas mais extensas ou refratárias na ORN e MJORN, o resultado obtido apenas com o uso das drogas não se mostrou muito eficaz. Em estágios avançados, a intervenção cirúrgica é a opção mais utilizada, mas a terapia PENTO é recomendada antes e após o procedimento (Delanian *et al.*, 2011; Dos Anjos *et al.* 2021; Posse *et al.*, 2022; Arqueros- Lemus *et al.* 2023).

O protocolo PENTO é uma opção mais simples, econômica e melhor tolerada em comparação com as outras terapias convencionais, podendo reduzir eficazmente a ORN séptica crônica progressiva e beneficiando os pacientes (Epstein *et al.*, 2010; Fan *et al.*, 2014; Owosho *et al.*, 2016; Kolokythas *et al.*, 2019; Patel *et al.*, 2016; Posse *et al.*, 2022). Além disso, apresentou boa tolerabilidade, com poucos relatos de efeitos colaterais leves, sendo os distúrbios gastrointestinais os mais comuns, mas facilmente gerenciáveis (Delanian *et al.*, 2011; Kolokythas *et al.*, 2019; Dos Anjos *et al.*, 2021). Contudo, os autores recomendam a realização de ensaios clínicos randomizados futuros para validar esses achados e confirmar a aplicabilidade do protocolo em larga escala (Patel *et al.*, 2016; Samani *et al.*, 2022; Colapinto *et al.*, 2023; Lombardi *et al.*, 2023), gerenciando os casos de ORN e MJORN de forma eficaz

e segura, minimizando os efeitos das diretrizes locais e das particularidades dos pacientes (Arqueros-Lemus *et al.*, 2023; Banjar; Patel; Abed, 2023).

4 CONCLUSÃO

Com base na pesquisa realizada, é possível concluir que a adoção do protocolo PENTO/PENTOCLO representa uma novidade, com simplicidade e acessibilidade no tratamento da ORN e MJORN. Este protocolo mostra potencial para resultados comparáveis na recuperação dos tecidos duros e moles, minimizando efeitos colaterais, custos e demandas temporais, em contraste com outras abordagens não cirúrgicas. Além disso, a introdução do protocolo profilaticamente e após extrações dentárias, parece promover uma melhor cicatrização e redução significativa do risco de ORN e MJORN.

É crucial salientar que o êxito do tratamento não deve diminuir a relevância da prevenção de fatores de risco, como a otimização dos cuidados odontológicos em pacientes irradiados na área da cabeça e pescoço, assim como em indivíduos em uso de medicamentos antirreabsortivos ou inibidores da angiogênese.

No entanto, torna-se essencial a condução de estudos adicionais, principalmente estudos multicêntricos, para validar de maneira definitiva o protocolo, visando sua ampla aceitação e aplicação em todas as instâncias dos serviços de saúde.

REFERÊNCIAS

AGUIRRE, J. I.; CASTILLO, E. J.; KIMMEL, D. B. Preclinical models of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). **Bone**, v. 153, p. 116184, 2021.

ARQUEROS-LEMUS, M. *et al.* Pentoxifylline and tocopherol for the treatment of osteoradionecrosis of the jaws. A systematic review. **Medicina Oral, Patologia Oral Y Cirugia Bucal**, v. 28, n. 3, p. 293, 2023.

BANJAR, A.; PATEL, V.; ABED, H. Pentoxifylline and tocopherol (vitamin E) with/without clodronate for the management of osteoradionecrosis: A scoping review. **Oral Diseases**, v. 29, n. 1, p. 29-39, 2023.

COLAPINTO, G. *et al.* Outcomes of a Pharmacological Protocol with Pentoxifylline and Tocopherol for the Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): A Randomized Study on 202 Osteoporosis Patients. **Journal of Clinical Medicine**, v. 12, n. 14, 2023.

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, 2011.

DISSARD, A. *et al.* Efficacy of pentoxifylline–tocopherol–clodronate in mandibular osteoradionecrosis. **Laryngoscope**, v. 130, n. 11, p. 559–566, 2020.

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, 2021.

EPSTEIN, M. S. *et al.* Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: Pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 110, n. 5, p. 593–596, 2010.

FAN, H. *et al.* New approach for the treatment of osteoradionecrosis with pentoxifylline and tocopherol. **Biomaterials Research**, v. 18, n. 1, p. 13, 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, 2015.

KOLOKYTHAS, A. *et al.* Management of osteoradionecrosis of the jaws with pentoxifylline–tocopherol: a systematic review of the literature and meta-analysis. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 48, n. 2, p. 173-180, 2019.

LI, J.; WANG, W. Positive effect of pentoxifylline on medication-related osteonecrosis of the jaw. **Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 121, n. 3, p. 264-267, 2020.

LOMBARDI, N. *et al.* Pentoxifylline and tocopherol for prevention of osteoradionecrosis in patients who underwent oral surgery: A clinical audit. **Special Care in Dentistry**, v. 43, n. 2, p. 136–143, 2023.

LYONS, A.; GHAZALI, N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 46, n. 8, p. 653–660, 2008.

MAGREMANNE, M. Successful treatment of grade III osteoradionecrosis with mandibular fracture with pentoxifylline, tocopherol and clodronate. **Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 119, n. 6, p. 518–522, 2018.

MCCAUL, J. A. Pharmacologic modalities in the treatment of osteoradionecrosis of the jaw. **Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America**, v. 26, n. 2, p. 247-52, 2014.

OWOSHO, A. A.; CH, B. D. Pentoxifylline and Tocopherol in the Management of Cancer Patients with Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: an observational retrospective study of initial case series. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 122, n. 4, p. 455-459, 2016.

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

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, 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, 2016.

PATEL, V. *et al.* Prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol in patients who require dental extractions after radiotherapy for cancer of the head and neck. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 54, n. 5, p. 547–550, 2016.

RICE, N. *et al.* The management of osteoradionecrosis of the jaws—a review. **The surgeon**, v. 13, n. 2, p. 101-109, 2015.

RIVERO, J. A.; SHAMJI, O.; KOLOKYTHAS, A. Osteoradionecrosis: a review of pathophysiology, prevention and pharmacologic management using pentoxifylline, α -tocopherol, and clodronate. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 124, n. 5, p. 464-471, 2017.

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, 2014.

SAMANI, M. *et al.* Prophylactic pentoxifylline and vitamin E use for dental extractions in irradiated patients with head and neck cancer. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 133, n. 3, p. 63–71, 2022.