

Uso da pentoxifilina e do tocoferol para tratamento da osteonecrose medicamentosa dos maxilares

Use of pentoxifylline and tocopherol for the treatment of medical osteonecrosis of the jaw

Maria Luiza Oliveira da Silva¹
Ana Vitória Marcena Coutinho¹
Beatriz Pinheiro Cavalcante Melo¹
Martinho Dinoá Medeiros Júnior²

Resumo

Objetivos: Avaliar, por meio de uma revisão de literatura, a eficácia da associação da pentoxifilina e tocoferol (PENTO) para o tratamento da MRONJ. Revisão de literatura: Trata-se de uma revisão de literatura que foi realizada em maio de 2024 nas bases de dados PubMed (U.S. National Library of Medicine) e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), com lapso temporal de 10 anos. A estratégia de busca foi formulada pela conjugação dos descritores indexados no DeCS/MeSH "Pentoxifylline", "Tocopherols" e "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw", combinados ao operador booleano "AND", e adaptados de acordo com as especificidades de cada base de dados. Os critérios de seleção foram: estudos em humanos publicados nos últimos 10 anos, que atendessem à pergunta norteadora, com texto completo disponível em inglês, português ou espanhol, revisões de literatura, séries ou relatos de caso e estudos retrospectivos. A busca inicial resultou na identificação de 23 artigos. Destes, 06 artigos foram incluídos na pesquisa. Considerações finais: Os estudos demonstram que o mecanismo de ação do protocolo PENTO ainda não é totalmente esclarecido, mas parece estar relacionado à inibição da inflamação e diminuição da fibrose. Essa associação foi relatada como bem tolerada, com efeitos colaterais mínimos e não dispendiosos quando comparados com outras modalidades de tratamento não cirúrgico. O protocolo PENTO é eficaz no tratamento não invasivo da MRONJ. Mais estudos prospectivos são necessários na área.

Palavras-chave: Pentoxifilina. Tocoferóis. Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a Difosfonatos.

<http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v29i1.15891>

¹ Discente em odontologia pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) – Recife – PE – Brasil

² Professor adjunto do departamento de Prótese e Cirurgia Buco Facial da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) – Recife – PE – Brasil

Introdução

A osteonecrose medicamentosa dos maxilares (MRONJ) foi relatada pela primeira vez em pacientes que faziam uso de pamidronato ou zoledronato, sendo caracterizada como uma exposição óssea dolorosa, que não respondia à cirurgia ou a tratamentos¹. Definida como uma exposição de osso necrótico e relacionada ao uso precedente de medicações que apresentam ações antireabsortivas ou antiangiogênicas². Além disso, outras classes como imunossupressores e anti-inflamatórios também foram relacionados à doença³. Entretanto, a grande maioria dos casos de osteonecrose medicamentosa dos maxilares está relacionada ao uso de bisfosfonatos⁴.

Os bisfosfonatos são medicamentos antireabsortivos, que têm sido amplamente utilizados no tratamento de doenças ósseas metabólicas, como a osteoporose, além da hipercalcemia relacionada ao mieloma múltiplo, no controle de metástases ósseas, minimizando a dor e risco de fraturas em pacientes oncológicos⁵. Embora exista uma grande eficácia do uso desses medicamentos, os pacientes que utilizam bifosfonatos se tornam suscetíveis a desenvolver MRONJ⁶.

O manejo clínico da osteonecrose dos maxilares ainda é controverso e permanece sendo um desafio para os profissionais de saúde. Visto que, nenhum padrão definitivo foi estabelecido e o manejo dos pacientes tem como objetivo uma melhora da qualidade de vida, o controle da dor e infecção, controle da progressão da doença e promoção de uma completa cicatrização⁷.

Na literatura são descritas três categorias de intervenção: a conservadora clássica (antimicrobiano e analgésico sistêmico e oral), cirúrgica (desbridamento e sequestrectomia) e tratamentos adjuvantes⁸. Dentre as terapias adjuvantes é possível citar o uso de laser de baixa potência, plasma rico em plaquetas. Tendo como destaque a pentoxifilina e tocoferol, que quando usadas em conjunto é nomeada como protocolo PENTO⁴.

A pentoxifilina se caracteriza como um inibidor não seletivo da fosfodiesterase. Já o tocoferol é uma isoforma da vitamina E, sendo um poderoso eliminador de radicais livres de oxigênio, que pode reduzir danos causados pela necrose e radicais livres⁸. Inicialmente utilizada com sucesso para o tratamento de osteorradionecrose, o protocolo PENTO é uma forma adjuvante potencialmente útil, relativamente barata e com simples utilização e

representa uma possibilidade de terapia para a osteonecrose medicamentosa dos maxilares⁹.

A pentoxifilina e tocoferol quando usados em conjunto apresentam propriedades farmacológicas de remodelação óssea, diminuição de inflamação e angiogênese que podem ser uma alternativa no tratamento osteonecrose medicamentosa dos maxilares¹⁰. Diante disso, o presente estudo tem como objetivo avaliar, por meio de uma revisão de literatura, a eficácia da associação da pentoxifilina e tocoferol (PENTO) para o tratamento da MRONJ.

Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada de acordo com a utilização da recomendação metodológica Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). O estudo foi conduzido em 7 etapas: (1) determinação da pergunta norteadora, (2) busca nas bases de dados informatizadas, (3) seleção dos estudos pela análise criteriosa de títulos e resumos, (4) elegibilidade a partir da leitura dos textos na íntegra, (5) avaliação dos estudos incluídos, (6) coleta e discussão dos resultados e (7) síntese do conhecimento. A pergunta PICO norteadora foi definida como: A associação da pentoxifilina e tocoferol (PENTO) é eficaz para o tratamento da MRONJ?

Para identificação dos estudos, foi feita uma pesquisa nas bases de dados informatizadas PubMed (U.S. National Library of Medicine) e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) no mês de maio de 2024. A estratégia de busca foi formulada com conjugação dos descritores indexados no DeCS/MeSH “Pentoxifylline”, “Tocopherols” e “Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw”, combinados ao operador booleano “AND”, e adaptados de acordo com as especificidades de cada base de dados. Após a busca, os resultados foram exportados para o gerenciador de referências EndNote Basic, por meio do site Rayyan, versão on-line, para remoção das referências duplicadas entre as bases de dados.

Os critérios de inclusão definidos foram: estudos em humanos publicados nos últimos 10 anos, que atendessem à pergunta norteadora, com texto completo disponível em inglês, revisões sistemáticas de literatura, séries ou relatos de caso e estudos retrospectivos. Os critérios de exclusão foram: textos que não respondessem à pergunta norteadora, estudos em

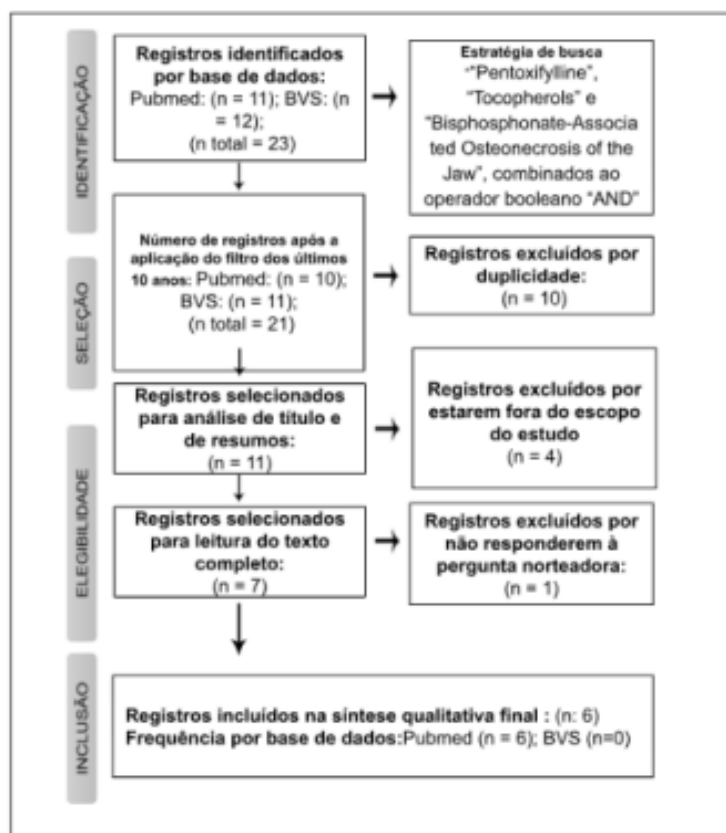
animais, estudos *in vitro*, revisões de literatura simples e estudos que associavam o protocolo PENTO a outras alternativas terapêuticas, como A-PRF.

A seleção dos artigos foi realizada por dois pesquisadores, de maneira independente e em duas etapas. Na primeira, foi feita a leitura dos títulos e resumos para avaliar a elegibilidade. Na segunda etapa, foi feita a leitura do texto completo dos artigos e aqueles que não atenderam ao objetivo do trabalho foram excluídos. Os dados de interesse extraídos dos artigos selecionados foram tabelados e submetidos a uma análise qualitativa.

Resultados

A busca inicial resultou na identificação de 23 artigos e após a aplicação do filtro de estudos dos últimos 10 anos foram identificados 22 estudos, dos quais 11 se encontravam em duplicidade entre as bases de dados. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, restaram 6 estudos que foram incluídos na presente pesquisa.

Figura 1- Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos na presente revisão.



A caracterização dos 06 artigos selecionados indicou que o ano de publicação variou entre 2014 e 2024, sendo 2 revisões sistemáticas, 2 relatos de casos, 1 série de casos e 1 estudos de coorte retrospectivo observacional. O quadro 1 mostra o detalhamento dos estudos, onde foi descrito os tópicos: autor, ano de publicação, delineamento do estudo, objetivo, amostra, métodos, dosagem e desfechos clínicos.

Quadro 1 - Distribuição dos artigos de acordo com autor, ano de publicação , tipo do estudo, objetivo, amostra, métodos, dosagem e desfechos clínicos.

Autor/ ano	Tipo do estudo	Objetivo	Amostra	Métodos	Dosagem	Desfechos clínicos
HEIFET Z-LI, J. J. et al., 2019	Revisão sistemática	Avaliar as evidências sobre a eficácia da pentoxifilina e do tocoferol no tratamento de MRONJ.	Os 3 artigos selecionados (2 séries de casos, 1 relato de caso) incluíram 14 pacientes.	Foi realizada uma revisão de literatura sistemática nas bases o PubMed (NLM) e traduziu a pesquisa para EMBASE, Scopus, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) e Dentistry and Bancos de dados Oral Sciences Source-DOSS (EBS-COHost incluindo ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos controlados, estudos retrospectivos.	Todos os 3 estudos prescreveram 400 mg de pentoxifilina 2 vezes ao dia. A dosagem de tocoferol foi variável (500 mg duas vezes ao dia vs 400 mg duas vezes ao dia vs 400 UI duas vezes ao dia.	O protocolo PENTO foi responsável pelo alívio dos sintomas de dor, eritema, purulência, parestesia. Foi relatado como um tratamento com bons resultados, efeitos colaterais mínimos e de baixo custo.
CAVALCANT E, R.C.; TOMAS ETTI, G., 2020	Revisão sistemática	Analisar a eficácia da pentoxifilina e do tocoferol no tratamento da MRONJ	Três séries de casos e um relato de caso foram utilizados, totalizando 23 pacientes.	Foi realizada uma revisão de literatura sistemática nas bases PubMed e Cochrane CENTRAL (Wiley) incluindo ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos controlados, estudos retrospectivos.	Não foi informada no estudo.	O protocolo PENTO associado a nenhuma ou mínima intervenção cirúrgica foi responsável pelo alívio dos sintomas, fechamento da lesão e cicatrização óssea em graus variados de MRONJ. Foi relatado como um tratamento bem tolerado, com efeitos colaterais mínimos e de baixo custo. Houve uma redução significativa no tamanho das lesões em todos os pacientes
FAÇANHA DE CARVALHO, E. et al., 2021	Relato de caso	Descrever um relato de caso em que a pentoxifilina foi substituída por cilostazol associado ao tocoferol com sucesso no manejo da MRONJ.	Sexo feminino, 77 anos com estágio III de MRONJ após uso de risedronato	Terapia antimicrobiana oral (amoxicilina 500mg 3 vezes ao dia) por 7 dias e iniciou tratamento com PEN 400 mg 2 vezes/dia e TO 500 UI, 2 vezes/dia, ambos por 3 meses. O tratamento não	cilostazol 100mg 2 vezes/dia. + tocoferol 500 UI, 2 vezes ao dia	O cilostazol + tocoferol demonstra maior eficácia clínica quando comparado tanto ao PEN quanto ao placebo. A nova associação CITO (Cilostazol e Tocoferol) reduziu a morbidade e restabeleceu a qualidade de

				foi bem tolerado devido a dor epigástrica e náuseas. O PENTO foi substituído por cilostazol 100mg 2 vezes/dia. A paciente obteve boa tolerância medicamentosa e adesão ao novo protocolo terapêutico CITO.		vida da paciente.
OWOSHO, A. A. et al., 2016	Estudo retrospectivo observacional de uma série de casos	Relatar os resultados de MRONJ em pacientes com doença óssea metastática/ mieloma múltiplo tratados com PENTO.	7 pacientes diagnosticados com MRONJ	Os pacientes foram submetidos à avaliação de queixas orais incluindo osso exposto, dor na mandíbula e locais de extração que não cicatrizam. Foram prescritos pentoxifilina 400mg e vitamina E 400 UI. Todos os pacientes haviam sido tratados com anti reabsorptivos para tratamento de tumores/mieloma múltiplo. Registros clínicos e radiográficos foram examinados para verificar se o PENTO proporcionou benefício terapêutico a esses pacientes.	pentoxifilina 400mg e vitamina E 400 UI.	Todos os pacientes demonstraram alívio de sintomas e formação óssea na região perdida após o PENTO. São medicamentos facilmente prescritos e menos dispendiosos em comparação com outras opções de tratamento como oxigênio hiperbárico e cirurgia extensa
MAGREMANE, M.; REYCHLER, H., 2014.	Relato de caso	Descrever um relato de caso da utilização do PENTO para tratamento da MRONJ induzida por ácido zoledrônico utilizado para tratamento de osteoporose induzida por corticóides.	Sexo masculino, de 58 anos com estágio III de MRONJ induzida por ácido zoledrônico utilizado para tratamento de osteoporose induzida por corticóides.	Paciente com histórico médico e sintomas clínicos de osteoporose induzida por corticóide que inicialmente foi tratada com 7 meses de alendronato oral (70 mg/semana), seguido por 2 meses por 2 meses posteriormente por 3 infusões anuais de ácido zoledrônico 5mg. Foi submetido a extração do elemento 33 1 mês após a última sessão de ácido zoledrônico. 2 semanas após a cirurgia, ele desenvolveu dor persistente e infecções repetidas na extração. O diagnóstico de estágio III de MRONJ foi feito. O tratamento foi feito com o PENTO.	Pentoxifilina 400mg 2 vezes ao dia e Tocoferol 500 mg 2 vezes ao dia e clorexidina bochechos 4 vezes ao dia.	O PENTO demonstrou alguma eficácia no tratamento da MRONJ e a combinação é bem tolerada. Os eventos adversos usuais são náuseas, epigastralgia, astenia, cefaleia, insônia e diarreia. Parece ser uma boa opção terapêutica.
MAGALHÃES et al, 2023	Série de casos	Avaliar o efeito profilático da PENTO na frequência e gravidade da MRONJ diagnosticada aos três meses em pacientes com câncer submetidos a extrações dentárias durante o tratamento com	Dos 114 pacientes triados, 17 foram incluídos; tinham idade entre 43 e 73 anos e eram em sua maioria do sexo feminino (88,2%)	Foram realizadas 32 extrações dentárias (22 na maxila e 10 na mandíbula). O protocolo PENTO foi prescrito duas semanas antes e duas semanas após a extração dentária, e os pacientes foram reavaliados uma semana, um mês e três meses após a extração.	Pentoxifilina 400 mg and tocopherol 400 IU	MRONJ estágio 1 foi diagnosticado em três pacientes (17,6%), representando três (9,4%) de todas as extrações dentárias. A reparação da MRONJ foi conseguida 30 dias após o protocolo PENTO. O uso profilático de PENTO reduziu a gravidade das lesões, foi bem tolerado e mostrou adesão do paciente.

Discussão

Osteonecrose dos maxilares induzida por medicamento (MRONJ)

A osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (MRONJ) é uma condição na qual os pacientes apresentam destruição óssea progressiva na maxila e na mandíbula associada à exposição óssea dolorosa, espontânea ou secundária à manipulação cirúrgica, após tratamento com bifosfonatos, medicamentos anti reabsortivos e antiangiogênicos. Os bisfosfonatos inibem os osteoclastos, resultando na diminuição da remodelação óssea. Essas medicações são prescritas para tratar uma série de condições, incluindo osteoporose, doença de Paget, mieloma múltiplo e metástase óssea de câncer primário de mama, próstata e pulmão ¹¹.

É provável que a patogênese da MRONJ seja multifatorial, envolvendo o efeito sinérgico de trauma ou infecção e remodelação óssea prejudicada no cenário de exposição a esses medicamentos. Procedimentos odontológicos invasivos, incluindo extrações dentárias e colocação de implantes endoósseos, parecem ser um evento suficientemente traumático que precede o início da MRONJ; no entanto, a etiologia desta condição não é bem compreendida¹¹. Em aproximadamente 60% dos pacientes, procedimentos cirúrgicos como extração dentária, cirurgia periodontal ou colocação de implantes são considerados os principais fatores precipitantes para o desenvolvimento de MRONJ¹². Além disso, os pacientes que receberam cuidados odontológicos antes de utilizar agentes modificadores ósseos reduziram em 50% o risco de desenvolver MRONJ. Portanto, a avaliação odontológica antes do tratamento com esses agentes é essencial para adequar a cavidade oral¹³.

O manejo clínico da MRONJ permanece controverso, sem diretrizes de tratamento estabelecidas. Diferentes abordagens terapêuticas como clorexidina 0,12% ou enxágue 2%, antibioticoterapia, hiperbárica, oxigênio (HBO), terapia a laser de baixa intensidade (LLLT), cirurgia a laser, cirurgia conservadora, cirurgia extensa com ou sem luz fluorescente ou proteína plasmática rica (PRP) e pentoxifilina e tocoferol tem sido utilizado na gestão do

MRONJ, com taxas de sucesso variáveis^{11, 12, 13, 14, 15, 16}.

Mecanismo de ação protocolo PENTO

A Pentoxifilina [1-(5-oxo-hexil)-3,7-dimetilxantina, PTX] é um derivado metilxantínico que foi originalmente aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para tratar doença arterial periférica, como doença cardíaca isquêmica e claudicação intermitente. A PTX é um inibidor não seletivo da fosfodiesterase de nucleotídeo cíclico (PDE) que inibe a PDE do monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), aumenta o cAMP e a adenosina-50-trifosfato em eritrócitos e aumenta a deformabilidade dos glóbulos vermelhos. Ela diminui a adesão de leucócitos às células endoteliais, aumenta a produção de prostaciclina, inibe a agregação plaquetária e induz efeitos anti-fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF-alfa), inibindo assim a inflamação e reduzindo a fibrose^{11, 12, 13, 14, 15}.

O efeito geral da PTX leva à melhoria do fluxo sanguíneo periférico ao potencializar a vasodilatação, reduzir a viscosidade sanguínea e aumentar a flexibilidade dos eritrócitos. Os tocoferóis são uma classe de compostos químicos orgânicos constituídos por vários fenóis metilados. Esses compostos produzem efeitos antioxidantes para proteger as membranas celulares da peroxidação lipídica e são conhecidos por inibir parcialmente o fator de crescimento transformador- β 1. Os tocoferóis também reduzem a inflamação e a fibrose tecidual. Eles são potentes eliminadores de radicais livres de oxigênio que reduzem o dano causado pelos radicais livres gerados durante o estresse oxidativo e protegem as membranas celulares^{11, 12, 13, 14, 15}.

A combinação de PTX e tocoferol (protocolo PENTO) foi previamente descrita como apresentando um efeito sinérgico positivo no tratamento de osteorradionecrose, MRONJ e osteomielite; no entanto, seu mecanismo de ação ainda não está claro^{11, 12, 13, 14, 15}.

Protocolo PENTO e considerações clínicas

A primeira série de casos estabelecendo o protocolo de pentoxifilina e tocoferol como tratamento para MRONJ foi publicada em 2010. Este estudo envolveu seis pacientes (cinco mulheres, 1 homem) com idade média de 75,6 anos. Todos os pacientes haviam sido

previamente tratados com bifosfonatos, e dois deles (pacientes 21 e 23) haviam passado por extrações dentárias como fatores desencadeantes. O período médio de acompanhamento para a prescrição do protocolo PENTO foi de 10,8 meses e nenhuma intervenção foi realizada. Todos os seis pacientes experimentaram melhora dos sintomas após o tratamento com o protocolo PENTO, incluindo uma média de 74% de redução na área de exposição óssea, sem efeitos adversos^{11, 12, 13, 14, 15}.

Os seis estudos analisados, demonstraram que o protocolo PENTO associado a nenhuma ou mínima intervenção cirúrgica foi responsável pelo alívio dos sintomas como dor, eritema, purulência, parestesia, fechamento da lesão e cicatrização óssea em graus variados de MRONJ^{11, 12, 13, 14, 15, 16}. Para a obtenção desses resultados, as dosagens que os estudos utilizaram foi de pentoxifilina 400 mg, duas vezes ao dia associada a dosagem de tocoferol que foi variável ou de 400 UI ou de 500 UI duas vezes ao dia^{11, 12, 13, 15, 16}.

Além dos bons resultados clínicos, o protocolo PENTO, envolve medicamentos facilmente prescritos e menos dispendiosos em comparação com outras opções de tratamento como oxigênio hiperbárico e cirurgia extensa, sendo assim relatado como um tratamento bem tolerado, com efeitos colaterais mínimos e de baixo custo^{11, 12}.

Cilostazol e Tocoferol

Um estudo comparou a utilização do PENTO com o cilostazol associado ao tocoferol (CITO). O Cilostazol é um inibidor da fosfodiesterase III e tem uma série de advertências para pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. Inibe a ativação plaquetária e tem importante vasodilatação e efeitos que contribuem para melhorar o suprimento de sangue e possivelmente o processo de angiogênese. No caso relatado pelo autor, foi observado que não existem protocolos terapêuticos definitivos estabelecidos para o uso do cilostazol no tratamento da MRONJ assim como o protocolo PENTO, foi optado por uma dose de cilostazol de 100mg duas vezes/dia. Observou-se que o cilostazol demonstra maior eficácia clínica quando comparado tanto à pentoxifilina quanto ao placebo. A nova associação CITO reduziu a morbidade associada aos efeitos colaterais epigástricos da pentoxifilina e restabeleceu a qualidade de vida da paciente¹⁶.

Efeitos adversos PENTO

Em relação aos efeitos colaterais, alguns pacientes podem desenvolver sinais de intolerância medicamentosa, como dor epigástrica e náuseas, que são efeitos adversos conhecidos da pentoxifilina. Esses efeitos colaterais podem comprometer a adesão ao medicamento (Façanha de carvalho). Além desses efeitos, astenia, cefaleia, insônia e diarreia podem ser eventos adversos dessa terapia. Porém, a maioria desses efeitos foi considerada mínima pelos estudos, não havendo assim impedimento para utilização dessa medida terapêutica no controle da MRONJ^{11, 14}.

Conclusão

O protocolo PENTO se mostrou eficaz no tratamento não invasivo da MRONJ. A associação da pentoxifilina e do tocoferol foi relatada como bem tolerada, com efeitos colaterais mínimos e não dispendiosos quando comparados com outras modalidades de tratamento não cirúrgico. Os pacientes apresentaram redução da dor, eritema, purulência e parestesia, bem como neoformação óssea e cicatrização da lesão.

Abstract

Objectives: To evaluate, through a literature review, the effectiveness of the combination of pentoxifylline and tocopherol (PENTO) for the treatment of MRONJ. Literature review: This is a literature review that was carried out in May 2024 in the PubMed (U.S. National Library of Medicine) and VHL (Virtual Health Library) databases, with a time span of 10 years. The search strategy was formulated by combining the descriptors indexed in DeCS/MeSH "Pentoxifylline", "Tocopherols" and "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw", combined with the Boolean operator "AND", and adapted according to the specificities of each data base. The selection criteria were: human studies published in the last 10 years, that answered the guiding question, with full text available in English, Portuguese or Spanish, literature reviews, series or case reports and retrospective studies. The initial search resulted in the identification of 23 articles. Of these, 06 articles were included in the research. Conclusion: Studies demonstrate that the mechanism of action of the PENTO protocol is not yet fully understood, but it appears to be related to the inhibition of inflammation and reduction of fibrosis. This combination has been reported to be well tolerated, with minimal and inexpensive side effects when compared with other non-surgical treatment modalities. The PENTO protocol is effective in the non-invasive treatment of MRONJ.

Keywords: Pentoxifylline. Tocopherols. Osteonecrosis of the Osseodental Arch Associated with Diphosphonates.

Referências

1. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. J

Oral Maxillofac Surg. 2005;63(11):1567-75.

2. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Huryn JM, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract*. 2006;2(1):7-14.

3. Eguia A, Bagán-Debón L, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2020;25(1):71-83.

4. Delfrate G, Mroczek T, Mecca LEA, Andreis JD, Fernandes D, Lipinski LC, et al. Effect of pentoxifylline and α -tocopherol on medication-related osteonecrosis of the jaw in rats: Before and after dental extraction. *Arch Oral Biol*. 2022;137:105397.

5. Kuhnt T, Stang A, Wienke A, Vordermark D, Schweyen R, Hey J. Potential risk factors for jaw osteoradionecrosis after radiotherapy for head and neck cancer. *Radiat Oncol*. 2016;(11):101.

6. AlDhalaan NA, BaQais A, Al-Omar A. Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. *Cureus*. 2020;12(2):6944.

7. Ferreira, BSP. Avaliação da associação pentoxifilina e tocoferol em modelo de osteonecrose dos maxilares induzido pela administração de ácido zoledrônico em ratos. Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais, Fortaleza, 2021.

8. He L, Sun X, Liu Z, Qiu Y, Niu Y. Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):30.

9. Martos-Fernández M, Saez-Barba M, López-López J, Estrugo-Devesa A, Balibrea-Del-Castillo JM, Bescós Atín C. Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 201;125(5):431-439.

10. Pal S, Porwal K, Singh H, Malik MY, Rashid M, Kulkarni C, et al. Reversal of Osteopenia in Ovariectomized Rats by Pentoxifylline: Evidence of Osteogenic and Osteo-Angiogenic Roles of the Drug. *Calcif Tissue Int*. 2019;105(3):294-307.

11. Heifetz-Li JJ, Abdelsamie S, Campbell CB, Roth S, Fielding AF, Mulligan JP. Systematic review of the use of pentoxifylline and tocopherol for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019;128(5):491-497.

12. Owosho AA, Estilo CL, Huryn JM, Yom SK. 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 Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122(4):455-9.

13. Magalhães JMI, da Motta Silveira FM, Regueira LS, de Lima E Silva DF, de Andrade Veras SR, de Mello MJG. Pentoxifylline and tocopherol as prophylaxis for osteonecrosis of the jaw due to bone-modifying agents in patients with cancer submitted to tooth extraction: a case series. *Support Care Cancer*. 2023;31(8):462.

14. Cavalcante RC, Tomasetti G. Pentoxifylline and tocopherol protocol to treat medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic literature review. *J Craniomaxillofac Surg*. 2020;48(11):1080-1086.

15. Magremanne M, Reyckler H. Pentoxifylline and tocopherol in the treatment of yearly zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw in a corticosteroid-induced osteoporosis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(2):334-7.

16. Carvalho E F, Bertotti M, Migliorati CA, Rocha AC. Cilostazol and Tocopherol in the Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Insights From a Case Report. *J Oral Maxillofac Surg*. 2021;79(12):2499-2506.

Endereço para correspondência:

Maria Luiza Oliveira da Silva
Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde
Av. da Engenharia, s/n, Cidade Universitária
CEP 50670901 – Recife, PE, Brasil
Telefone: (81) 2126 - 8342
E-mail: luiza.osilva@ufpe.br

Recebido em: 22/05/2024. Aceito: 31/05/2024.