

Uso da pentoxifilina e tocoferol para o tratamento de osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos

Use of pentoxifylline and tocopherol for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw

Felipe Porto Domingues¹ - ORCID 0009-0004-1442-328X

Alana Luiza Trenhago Missio² - ORCID 0000-0002-9465-5483

¹ Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná, Brasil.

² Universidade Estadual Paulista, Araraquara, São Paulo, Brasil.

alanalmissio@gmail.com

RESUMO

Objetivo: Revisar a literatura quanto à eficácia do protocolo medicamentoso com pentoxifilina e tocoferol (PENTO) no tratamento de pacientes com osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos. Materiais e Métodos: Para tal, realizou-se um levantamento bibliográfico nas bases PubMed, SciELO e BVS compreendendo lapso temporal de 10 anos. Os descritores utilizados incluíram a combinação dos termos: "Osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos", "Pentoxifilina" e "Tocoferol". Resultados: Foram selecionadas doze publicações de acordo com as propostas da pesquisa. O protocolo PENTO apresentou-se como uma opção terapêutica que expressa os efeitos sinérgicos da pentoxifilina e do tocoferol, podendo potencializar o reparo tecidual e a angiogênese, além de estar relacionado com alívio de sintomas. Demonstra-se capaz de promover o isolamento progressivo do sequestro ósseo, possibilitando intervenções minimamente invasivas. Pode ser considerado um protocolo de fácil prescrição, menos oneroso e melhor tolerado em comparação a outras opções terapêuticas. Poucos efeitos adversos são relatados, sendo mais comum o envolvimento dos sistemas gastrointestinal e nervoso. Conclusão: O protocolo PENTO parece ser uma opção promissora, devido sua segurança clínica e aos efeitos observados nos pacientes com osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos. Por ser de baixo custo, torna-se de amplo acesso, além de apresentar fácil reprodução. Entretanto, mais pesquisas são necessárias para determinar sua duração e dosagem, bem como ser validado por estudos de alto impacto.

Palavras-chave: Osteonecrose Associada a Bifosfonatos. Pentoxifilina. Tocoferol.

ABSTRACT

Objective: To review the literature regarding the efficacy of the pharmacological protocol using pentoxifylline and tocopherol (PENTO) in the treatment of patients with medication-related osteonecrosis of the jaw. Materials and Methods: A literature search was conducted in the PubMed, SciELO, and BVS databases, covering a 10-year period. The descriptors used included combinations of the terms: "medication-related osteonecrosis of the jaw," "pentoxifylline," and "tocopherol." Results: Twelve publications were selected according to the study criteria. The PENTO protocol emerged as a therapeutic option that reflects the synergistic effects of pentoxifylline and tocopherol, potentially enhancing tissue repair and angiogenesis, as well as being associated with symptom relief. It has been shown to promote the progressive sequestration of necrotic bone, enabling minimally invasive interventions. It can be considered an easily prescribed, low-cost, and better-tolerated protocol compared to other therapeutic options. Few adverse effects have been reported, most commonly involving the gastrointestinal and nervous systems. Conclusion: The PENTO protocol appears to be a promising option due to its clinical safety and the positive outcomes observed in patients with medication-related osteonecrosis of the jaw. Owing to its low cost, it is widely accessible and easily

reproducible. However, further studies are required to determine its optimal duration and dosage, as well as to validate its effectiveness through high-impact research.

Key words: Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw. Pentoxifylline. Tocopherol.

INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (do inglês, *Medication-related osteonecrosis of the jaw* – MRONJ) é definida como um efeito adverso ocasionado pelo tratamento com antirreabsortivos ou antiangiogênicos¹. De acordo com a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) a MRONJ é caracterizada por osso exposto ou osso que pode ser sondado através de fístula na região maxilofacial após o tratamento prévio com antirreabsortivos ou antiangiogênicos, que persiste há mais de 8 semanas, sendo ausente histórico de radioterapia ou doença metastática dos maxilares². Descrita pela primeira vez no início dos anos 2000, a MRONJ passou a ser relacionada com uma gama de medicamentos capazes de alterar o metabolismo ósseo dos ossos gnáticos, como os antirreabsortivos e antiangiogênicos. Entre eles, os mais frequentemente são os bifosfonatos, prescritos por diversas especialidades médicas para o tratamento de condições como osteoporose, mieloma múltiplo e metástases ósseas provenientes de câncer de mama, próstata e pulmão^{3,4,5}.

A patogênese da MRONJ é multifatorial e envolve a inibição da reabsorção osteoclástica e da remodelação óssea, a redução do suprimento vascular ao osso e a invasão microbiana^{6,7}. Embora sua etiologia não seja completamente compreendida, procedimentos odontológicos traumáticos, como extrações dentárias e instalação de implantes, parecem representar eventos suficientes para desencadear a doença.

Outras evidências sugerem que infecções também representam risco para desenvolvimento da necrose óssea em pacientes em uso de bifosfonatos e agentes antirreabsortivos. Esse quadro pode ser agravado por fatores como uso de corticosteroides, tabagismo, terapias imunossupressoras e comorbidades sistêmicas, principalmente às que interferem na cicatrização.

O manejo clínico da osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos frequentemente é desafiador, não existindo diretrizes bem estabelecidas internacionalmente^{1,7,8}. Os principais objetivos do tratamento são eliminar a dor, controlar a infecção e minimizar a progressão do quadro. Para isso, diversas abordagens terapêuticas têm sido empregadas, variando desde medidas conservadoras até a ressecção do osso necrótico. Nesse sentido, a escolha entre terapia cirúrgica e não cirúrgica deve ser individualizada, sendo cuidadosamente adaptada às necessidades de cada paciente. Devido aos riscos e limitações inerentes aos procedimentos cirúrgicos, há um interesse crescente em estratégias não invasivas, que podem se apresentar benéficas em qualquer estágio da doença. Destaca-se como alternativa o protocolo PENTO, associação entre a pentoxifilina e o tocoferol, que se apresenta promissor no tratamento e prevenção da MRONJ^{9,10}.

Delanian et al. (2004)¹¹, propôs um modelo de tratamento para a osteorradionecrose com o uso combinado da pentoxifilina e do tocoferol. Sua abordagem apresentava propriedades antifibróticas e antioxidantes, sendo capaz

de atenuar a progressão de lesões fibróticas e inflamatórias decorrentes da radioterapia. Diante dos resultados promissores, em 2010, o protocolo PENTO passou a ser utilizado no tratamento da osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos¹².

A pentoxifilina é um derivado da metilxantina empregada no tratamento de doenças vasculares periféricas. Acredita-se que o fármaco reduz a viscosidade sanguínea, promovendo fibrinólise e aumentando a distensibilidade dos eritrócitos. Além disso, parece inibir a inflamação e fibrose por meio de suas propriedades contra o fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF- α)^{4,13,14}. O tocoferol, por sua vez, é um fenol metilado, potente redutor de inflamação, fibrose tecidual e danos causados pelo estresse oxidativo. Foi observado que a associação entre a pentoxifilina e o tocoferol tende a produzir efeito sinérgico, em razão de seus mecanismos de ação complementares^{8,15,16}.

Devido à importância do tema e por se tratar de um assunto em constante evolução, o objetivo deste trabalho foi, por meio de uma revisão da literatura, analisar e sintetizar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia do protocolo medicamentoso com pentoxifilina e tocoferol (PENTO) no tratamento de pacientes com osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Essa revisão de literatura foi realizada a partir de uma busca abrangente nas plataformas PubMed (U.S. National Library of Medicine), Scielo (Scientific Eletronic Library Online) e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) em abril de 2026. Na

busca dos estudos mais recentes possíveis sobre o tema, o lapso temporal foi de 10 anos. A estratégia de busca combinou palavras-chave como “osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos”, “pentoxifilina” e “tocoferol”.

A busca resultou em um total de 54 artigos dentro do intervalo 2016-2026 usando as combinações das palavras-chave. Foram incluídos artigos com texto completo disponível em inglês ou português, que apresentassem delineamentos observacionais, clínicos, revisões de literatura ou relatos de caso que abordassem a utilização do protocolo PENTO no tratamento da osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos. Foram excluídos estudos duplicados, artigos com foco em outras terapias não relacionadas à pentoxifilina e tocoferol e publicações em línguas diferentes do inglês e português. Após a avaliação dos critérios, foram incluídos no estudo doze publicações.

RESULTADOS

O presente estudo contemplou a análise crítica do conteúdo das publicações, incluindo revisões sistemáticas, revisões da literatura, série de casos, estudos randomizados e estudo de coorte, conforme apresentado no quadro 1. Nesta tabela, também estão descritos os objetivos de cada estudo, bem como seus principais achados.

Quadro 1: Identificação dos estudos incluídos.

Autores (Ano)	Tipo de Estudo	Objetivos do estudo	Principais achados
Cavalcante e Tomasetti (2020)	Revisão sistemática	Avaliar a eficácia do protocolo PENTO no tratamento da osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos.	O protocolo PENTO foi relatado como bem tolerado, com efeitos colaterais mínimos e baixo custo. Em todos os pacientes, foi observado formação óssea importante e alívio dos sintomas em diferentes graus.
Heifetz-Li et al. (2019)	Revisão sistemática	Avaliar a utilidade clínica da pentoxifilina e do tocoferol no tratamento da osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos.	O protocolo PENTO demonstrou ser eficaz no manejo não cirúrgico da MRONJ, apresentando potencial como modalidade terapêutica.
Seo et al. (2020)	Série de casos	Investigar o efeito da pentoxifilina e do tocoferol em pacientes diagnosticados com osteorradionecrose, osteonecrose dos maxilares associada a bifosfonatos e osteomielite crônica, por meio de radiografias panorâmicas.	O uso prolongado do protocolo PENTO pode ser um método auxiliar no tratamento da osteorradionecrose, MRONJ e osteomielite crônica. Foram observados aumentos estatisticamente significativos nas densidades radiográficas após 6 meses de sua prescrição.
Słowik et al. (2025)	Série de casos	Avaliar a eficácia da terapia com pentoxifilina e tocoferol em pacientes com osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos.	A terapia PENTO mostrou-se eficaz em pacientes com MRONJ em uso de bifosfonatos orais e intravenosos, bem como pacientes com osteoporose e em tratamento oncológico. Remissão completa foi observada em 46% dos pacientes, com maior taxa entre aqueles que utilizavam bifosfonatos via intravenosa em comparação com a via

			oral. Pior resposta ao tratamento foi observada no grupo em estágio mais avançado da doença.
Colapinto et al. (2023)	Estudo randomizado	Avaliar o efeito da pentoxifilina e do tocoferol em pacientes que desenvolveram osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos após extrações dentárias.	O protocolo PENTO parece ser benéfico no manejo da MRONJ. No grupo teste, todos os pacientes apresentaram cicatrização da mucosa, com um caso de recidiva em 6 meses. No grupo controle, 17% dos pacientes não apresentaram cicatrização da mucosa, 71% manifestaram recidiva em até 2 meses e 7% desenvolveram complicações infecciosas.
Owosho et al. (2025)	Série de casos	Relatar dois casos clínicos de pacientes com mieloma múltiplo e osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos em estágio avançado e de longa duração que foram tratados com o protocolo PENTO, utilizado no pré e pós-operatório de extração/sequestrectomia.	O uso do protocolo PENTO parece ser eficaz no manejo da MRONJ. Os pacientes relataram melhora dos sintomas (ausência de dor, secreção ou exposição óssea) algumas semanas após o início da medicação.
Owosho et al. (2016)	Série de casos	Relatar os desfechos do tratamento da osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos com pentoxifilina e tocoferol em sete pacientes com doenças ósseas metastática e mieloma múltiplo.	O protocolo PENTO foi bem tolerado em todos os pacientes e parece ser um adjuvante seguro e eficaz no manejo da MRONJ. Nos 7 pacientes, houve evidência radiográfica de neoformação óssea em áreas previamente radiolúcida e alívio dos sintomas como dor, secreção e exposição óssea.
Lombardi et al. (2026)	Série de casos	Avaliar os desfechos clínicos de pacientes	A adição do protocolo PENTO à

		submetidos à sequestrectomia para osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos, comparando pacientes tratados com antibioticoterapia associados ou não ao protocolo PENTO.	antibioticoterapia mostrou-se bem tolerada. No entanto, a taxa de recorrência e a cicatrização pós operatória não apresentaram diferença clínica.
Huang et al. (2026)	Revisão de literatura	Avaliar o potencial terapêutico dos protocolos PENTO e teriparatida, explorando seus mecanismos de ação no manejo da osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos e propor um protocolo clínico de aplicação para prevenção e tratamento.	A utilização dos protocolos farmacológicos PENTO e teriparatida demonstram eficácia, porém mais estudos são necessários para o uso com segurança especialmente em pacientes oncológicos. O protocolo PENTO pode oferecer uma opção mais segura e eficaz que a teriparatida, devido ao seu mecanismo e aos seus efeitos antioxidantes.
Ringenbach et al. (2025)	Revisão de literatura	Avaliar o uso clínico da pentoxifilina associada ao tocoferol, com ou sem o clodronato, no tratamento e na prevenção da osteorradionecrose e osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos.	Para o tratamento da MRONJ, o protocolo PENTO/PENTOCLO promoveu melhora da dor, cicatrização radiográfica e cobertura da mucosa.
Varoni et al. (2021)	Estudo de coorte	Avaliar o desfecho clínico de uma estratégia combinada de manejo farmacológico e cirúrgico em pacientes com osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos.	Com exceção de um paciente que apresentou sangramento no início do protocolo medicamentoso, os pacientes apresentaram cicatrização satisfatória com mínimos efeitos associados.
Leonardi et al. (2025)	Ensaio clínico controlado não randomizado	Analisar os desfechos de pacientes com osteonecrose dos maxilares associada a	A adição do protocolo PENTO ao protocolo terapêutico esteve associada a melhores

		medicamentos submetidos a tratamento cirúrgico, incorporando o protocolo PENTO como adjuvante à terapia com concentrados plaquetários.	desfechos clínicos e radiográficos, com diferenças estatisticamente significativas. O índice de cicatrização aos 15, 90 e 180 dias foi maior no grupo que recebeu o protocolo PENTO, com diferenças estatisticamente significativas em todos os períodos.
--	--	--	---

DISCUSSÃO

A osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos é caracterizada por osso exposto ou osso que pode ser sondado através de fístula intraoral ou extraoral na região maxilofacial após tratamento com antirreabsortivos ou antiangiogênicos. O quadro de exposição deve persistir há mais de 8 semanas, com ausência de histórico de radioterapia dos maxilares ou doença metastática. Entre as características clínicas mais comuns estão dor nos maxilares, eritema da mucosa na região afetada, secreção purulenta e exposição óssea. Seu diagnóstico, por sua vez, é baseado na combinação das manifestações clínicas com o histórico médico do paciente, sendo complementado por achados imaginológicos. Nesse contexto, o sistema de estadiamento proposto pela American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons destaca-se por sua simplicidade e relevância, permitindo a adequada estratificação dos pacientes em quatro estágios. No estágio 0, não há exposição óssea, mas o paciente pode apresentar sintomas inespecíficos, como dor odontogênica sem causa aparente, dor mandibular ou sinusal, além de alterações neurossensoriais. No estágio 1, há presença de osso necrótico exposto ou fístula

sondável, porém sem sintomatologia e sinais de infecção. No estágio 2, por sua vez, além da exposição óssea, há sinais claros de infecção e inflamação, geralmente acompanhados de dor. Por fim, no estágio 3, há necrose óssea extensa que ultrapassa o osso alveolar, podendo causar complicações graves².

Atualmente, o espectro terapêutico para a MRONJ é amplo e condicionado por diversos fatores, incluindo condições relacionadas ao paciente, como idade, sexo e condição sistêmica, e ao estágio da osteonecrose^{6,8,17}. Considera-se sucesso no tratamento a melhora dos sintomas e a não progressão da doença⁶. Diante da ausência de consenso quanto às diretrizes de tratamento, diversas abordagens terapêuticas têm sido empregadas^{7,9}. As opções variam entre abordagens farmacológicas de suporte, com antibióticos e antissépticos, oxigenoterapia hiperbárica, laser de baixa potência, e procedimentos cirúrgicos como ressecções cirúrgicas extensas do osso necrótico^{4,8,13,17}. A combinação de tratamentos também é frequentemente utilizada, como o uso de oxigenoterapia hiperbárica no pré e pós-operatório de cirurgias extensas, bem como a associação de protocolos

farmacológicos, como pentoxifilina, tocoferol e terapias antimicrobianas, entre outras abordagens^{9,13,15}.

Protocolos terapêuticos atuais recomendam o manejo conservador como estratégia inicial, reservando a intervenção cirúrgica para casos refratários. Embora a literatura reporte taxas de sucesso de menos de 20% até mais de 50%⁶, abordagens não invasivas podem ser benéficas em qualquer estágio da doença, e são especialmente indicadas quando comorbidades contraindicam a intervenção cirúrgica ou quando os riscos podem impactar a qualidade de vida do paciente⁸. Segundo Varoni et al. (2020)¹⁷, o manejo farmacológico das lesões de MRONJ parece promover o isolamento progressivo do sequestro ósseo, possibilitando uma intervenção cirúrgica minimamente invasiva, com maiores taxas de sucesso a longo prazo em comparação com ressecções cirúrgicas extensas. Esse isolamento permite a remoção do tecido necrosado sem comprometimento desnecessário de osso saudável.

Evidências científicas sugerem que o protocolo PENTO constitui uma opção relativamente barata, de fácil utilização, segura e eficaz para a osteonecrose dos maxilares^{4,5,6,13}. A pentoxifilina (PTX), um derivado da metilxantina utilizada originalmente para o tratamento de doenças arteriais periféricas, vem sendo empregada há mais de duas décadas no manejo de complicações fibróticas. Do ponto de vista farmacológico, acredita-se que a PTX bloqueia a hidrólise do monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), desencadeando uma série de interações biológicas que restauram o suprimento sanguíneo regional comprometido^{5,13,14,18}. Ela reduz a adesão de leucócitos às células endoteliais, aumenta a produção de

prostaciclina, inibe a agregação plaquetária e exerce efeitos anti-fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF- α) atenuando assim, a inflamação e a fibrose^{4,13}. O tocoferol, por sua vez, é um composto fenólico metilado que faz parte do grupo da vitamina E. Ele exerce efeitos antioxidantes protegendo membranas celulares da peroxidação lipídica, inibindo parcialmente o fator de crescimento transformador beta 1 (TGF- β 1). Ademais, contribui na redução da inflamação e da fibrose tecidual^{4,8,13,16}. Ao ser um potente sequestrador de radicais de oxigênio, diminui danos causados por radicais livres gerados durante o estresse oxidativo^{5,13}, com benefícios observados em doenças neurodegenerativas, na doença de Alzheimer e na quimioprevenção de cânceres e doenças cardiovasculares¹⁸. Dessa maneira, o protocolo PENTO baseia-se nos efeitos sinérgicos das duas substâncias, potencializando o reparo tecidual e a angiogênese e contribuindo para desfechos mais favoráveis no manejo da osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos^{14,19}.

Os resultados do uso de PENTO na MRONJ, principalmente em estágios iniciais, são bastante promissores e semelhante aos observados no tratamento da osteorradionecrose²⁰. Observou-se melhora da sintomatologia clínica, com cicatrização óssea e de tecido mole, mesmo quando associado apenas com procedimentos minimamente invasivos ou utilizado como parte do tratamento exclusivamente conservador. Após poucas semanas do início da administração, os pacientes apresentaram melhora das queixas álgicas, diminuição da exposição óssea e da drenagem secretiva^{13,14,15,19}.

Como exemplo do potencial de redução da condição isquêmica crônica e

do estresse oxidativo, o estudo de Słowik et al. (2025)¹⁸, acompanhou um grupo de 43 pacientes com MRONJ totalizando 63 focos de osteíte. Após pelo menos 8 semanas de tratamento com pentoxifilina associada ao tocoferol, 46% dos participantes apresentaram remissão completa. No entanto, observou-se que a pior resposta ao tratamento ocorreu em pacientes com estágios mais avançados da doença, o que provavelmente se deve à menor capacidade de penetração dos fármacos em tecido ósseo severamente comprometido. Nesses casos, doses mais elevadas ou tempo de tratamento maior podem ser benéficos.

Por sua vez, Owosho et al. (2016)¹⁵, ao tratar sete casos refratários de MRONJ, observou melhora unânime na sintomatologia, além de formação óssea significativa na área de defeitos radiolúcidos.

Quando associados a intervenções cirúrgicas, o protocolo PENTO deve ser associado no pré e pós-operatório¹⁶. A introdução prévia da medicação é fundamental, pois promove o isolamento progressivo do sequestro ósseo, possibilitando intervenções cirúrgicas minimamente invasivas com potencial de sucesso maior do que quando comparadas a ressecções cirúrgicas extensas¹⁷. Colapinto et al. (2023)⁵ realizou um ensaio clínico randomizado com 202 pacientes que desenvolveram MRONJ e foram submetidos a sequestrectomia marginal com o uso do protocolo PENTO. O grupo que recebeu o protocolo durante dois meses no pré-operatório e seis meses no pós-operatório apresentou cicatrização da mucosa em 100% dos casos. Por sua vez, no grupo que não recebeu o protocolo PENTO, 71% dos pacientes não apresentaram cicatrização após o procedimento ou

recidiva dentro de dois meses. Os outros 29% não cicatrizaram completamente ou desenvolveram complicações infecciosas, como abscessos. Após seis meses, os pacientes do grupo controle passaram também a receber o protocolo PENTO, resultando na resolução completa das lesões de MRONJ, sem recidivas. Assim como os outros estudos, os autores acreditam que o protocolo farmacológico pré-operatório tem como objetivo combater a condição isquêmica crônica e o estresse oxidativo, por meio da melhora da circulação sanguínea. Por conta disso, possivelmente devido à persistência da condição isquêmica crônica, ao estresse oxidativo, à baixa resposta inflamatória e imunológica e à circulação sanguínea deficiente, a taxa de recidiva foi maior no grupo que não recebeu o protocolo PENTO antes da sequestrectomia.

Segundo estudos recentes, a posologia indicada para o protocolo PENTO consiste em 400mg de pentoxifilina, duas vezes ao dia, associada ao tocoferol, 400 a 800 UI, uma vez ao dia^{4,5,14,15,16,18,19}. Ao avaliar o efeito desta terapia por meio da análise de imagens panorâmicas, Seo et al. (2020)¹⁴ observou um aumento da densidade óssea, perceptível a partir de duas semanas do início do uso do protocolo. No entanto, uma melhora importante foi observada no grupo que utilizou os fármacos por mais de 90 dias.

Para pacientes sem lesões pré-existent e que necessitam de exodontia, recomenda-se o início da administração do protocolo PENTO duas semanas antes do procedimento, e sua manutenção após a cirurgia¹⁶. A dosagem e a duração ideais para uso do protocolo ainda permanecem indefinidos, sendo necessário mais estudos sobre o mecanismo de ação do protocolo¹³.

Outro ponto a ser levado em consideração é que, devido à variabilidade das condições sistêmicas entre os pacientes, a dose e a duração do tratamento devem ser individualizadas para cada caso¹⁶. Apenas em dois casos de todos os estudos incluídos foram observados efeitos colaterais, um caso apresentando náuseas, controlado quando o esquema posológico foi ajustado, e outro com sangramento espontâneo logo no início da terapia^{17,19}. Trabalhos anteriores relataram que a pentoxifilina pode causar efeitos adversos, principalmente envolvendo os sistemas gastrointestinal e nervoso. Entre os mais comuns estão náuseas, vômitos, desconforto abdominal e diarreia, além de tontura e cefaleia. Efeitos vasodilatadores, como rubor, também podem ser evidenciados. A Agência Reguladora Italiana de Medicamentos (AIFA) alertou para o risco de sangramento excessivo em pacientes que fazem uso de anticoagulantes, trombolíticos e inibidores da agregação plaquetária quando associados à pentoxifilina e tocoferol, entretanto, o paciente com sangramento não estava em uso de nenhuma dessas medicações. Mais raramente, eventos cardiovasculares e respiratórios, incluindo dor torácica, arritmias, hipertensão ou hipotensão, taquicardia e dispneia podem ser expressos^{8,17}.

De modo geral, os achados sugerem que o protocolo PENTO representa uma estratégia bem tolerada em pacientes com osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos, seja associado ao tratamento conversador ou à protocolos cirúrgicos, sendo necessário mais estudos para avaliação de sua eficácia⁸. Em comparação a outras opções terapêuticas, como oxigenoterapia hiperbárica e intervenções cirúrgicas, é

considerado um protocolo de fácil prescrição, menos oneroso e melhor tolerado. Seu uso também pode ser considerado de forma profilática¹⁵, quando associado ao pré-operatório de pacientes sem lesões pré existentes.

CONCLUSÃO

Com base nas evidências disponíveis, o protocolo PENTO se mostra como opção de tratamento promissora, demonstrando resultados satisfatórios na prevenção e tratamento de MRONJ. Sua segurança clínica e baixo custo tornam uma opção terapêutica adequada mesmo com recursos limitados. Mais pesquisas são necessárias para determinar a duração e a dosagem adequada, além de estudos sobre seu uso na prevenção da MRONJ. Se validado em ensaios clínicos maiores e de alto impacto, o protocolo PENTO pode modificar a prática clínica por sua possibilidade de fácil reprodução.

REFERÊNCIAS

1. Feng Z, An J, Zhang Y. Factors influencing severity of medication-related osteonecrosis of the jaw: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2021;79(1):123-129.
2. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw – 2022 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022;80(5):920-943.
3. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115-1117.
4. 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. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022;80(6):1001-1012.

5. Colapinto G, Goker F, Nocini R, Albanese M, Nocini PF, Sembronio S, *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. **J Clin Med.** 2021;10(15):3435.
6. Leonardi N, Gilligan G, Piemonte ED, Panico RL. Treatment protocol for medication-related osteonecrosis of the jaws: stages I and II based on a pharmacological and surgical scheme. **J Oral Pathol Med.** 2018;47(7):681-687.
7. Tetradis S, Allen MR, Ruggiero SL. Pathophysiology of medication-related osteonecrosis of the jaw: a minireview. **JBMR Plus.** 2023;7(8):e10785.
8. Lombardi N, Basta V, Morelli C, Ghidini G, Lodi G, Varoni EM. Pentoxifylline and tocopherol for the management of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a retrospective clinical audit. **J Stomatol Oral Maxillofac Surg.** 2021;122(4):350-355.
9. Comas-Calonge A, Figueiredo R, Gay-Escoda C. Surgical treatment vs. conservative treatment in intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: systematic review. **J Clin Exp Dent.** 2017;9(2):e302-e307.
10. Ristow O, *et al.* Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). **J Craniomaxillofac Surg.** 2015;43(2):290-293.
11. Delanian S, Lefaix JL. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. **Radiation Oncol.** 2004;73(1):119-131.
12. Epstein MS, Wicknick FW, Epstein JB, Berenson JR, Gorsky M. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy: an initial case series. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** 2010;110(5):593-596.
13. Cavalcante RC, Tomasetti G. Pentoxifylline and tocopherol protocol to treat medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic literature review. **J Stomatol Oral Maxillofac Surg.** 2020;121(6):689-693.
14. Seo MH, Eo MY, Myoung H, Kim SM, Lee JH. The effects of pentoxifylline and tocopherol in jaw osteomyelitis. **J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.** 2017;43(6):366-372.
15. Owosho AA, Estilo CL, Hury 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):455-461.
16. Huang W, Chen J, Zhou Q, Rezaei A. Targeted drug repurposing in medication-related osteonecrosis of the jaw: a review of teriparatide and pentoxifylline/ α -tocopherol protocols. **Int J Oral Maxillofac Surg.** 2022;51(3):345-353.
17. Varoni EM, Lombardi N, Villa G, Pispero A, Sardella A, Lodi G. Conservative management of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ): a retrospective cohort study. **J Clin Med.** 2020;9(5):1409.
18. Słowik Ł, Totoń E, Nowak A, Wysocka-Słowik A, Okoń M, Ślebioda Z. Pharmacological treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) with pentoxifylline and tocopherol. **Int J Environ Res Public Health.** 2023;20(3):2156.
19. Owosho AA, DeColibus KA, Levy LC, Okhuaihesuyi O. Management of medication-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients with pentoxifylline and tocopherol: case reports. **Clin Case Rep.** 2019;7(6):1151-1156.
20. Ringenbach S, Airen S, Keeler J, Samy R, Nayak C, Ohlstein JF. A comprehensive review of the PENTOCLO protocol and its applications in the head and neck. **Cureus.** 2023;15(1):e33456.