

A ASSOCIAÇÃO DO TOCOFEROL COM PENTOXIFILINA NO TRATAMENTO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES

THE ASSOCIATION OF TOCOPHEROL WITH PENTOXIFYLLINE IN THE TREATMENT OF OSTEONECROSIS OF THE JAWS

LA ASOCIACIÓN DEL TOCOFEROL CON PENTOXIFILINA EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES

Melquisedeque Lisboa dos Santos¹

Gabriell Mafuz Penteado²

Raphaella Aparecida Silva³

Cristiane Elisa Ribas Batista⁴

Rebeca Vidal Capelupi⁵

Matheus Jardelino Dias⁶

Bernardo Nascimento Kerber⁷

Fabiano de Paiva Sales⁸

Aline Melo do Amaral⁹

Claudiony Henrique Dantas de Sousa Azevedo¹⁰

Dyala Kallyne Lima Cândido¹¹

José da Silva Júnior¹²

Janaína de Jesus Batista¹³

Daiane Pereira de Lucena¹⁴

RESUMO: A osteonecrose dos maxilares compreende condições de elevada complexidade clínica, destacando-se a osteorradioneecrose dos maxilares (ORNJ) e a osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ), ambas associadas a importante comprometimento funcional e impacto na qualidade de vida. Nesse contexto, a associação entre pentoxifilina e tocoferol (PENTO) tem sido investigada como alternativa terapêutica conservadora ou adjuvante, em razão de seus potenciais efeitos hemorreológicos, antifibróticos e antioxidantes. O presente estudo teve como objetivo analisar as evidências disponíveis sobre a utilização da pentoxifilina associada ao tocoferol no tratamento da osteonecrose dos maxilares, considerando seus resultados clínicos, aplicações terapêuticas e limitações. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, com busca nas bases MEDLINE/PubMed, Embase, Scopus, Web of Science e LILACS, complementada por literatura cinzenta e rastreamento manual das referências. Foram incluídos 12 estudos clínicos envolvendo pacientes

1

¹Cirurgião-Dentista; Especialista em Saúde da Família e em Políticas de Atenção à Criança e ao Adolescente, Universidade Federal da Integração Latino-Americana (UNILA), Brasil. Centro Universitário do Distrito Federal.

²Cirurgião-Dentista, Universidade Positivo, Brasil.

³Especialista em Prótese Dentária, São Leopoldo Mandic, Brasil.

⁴Cirurgião-Dentista; Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial, Implantodontia e Dentística, IPPEO, Brasil.

⁵Mestranda em Clínica Odontológica, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.

⁶Cirurgião-Dentista; Especialista em Implantodontia e Prótese Dentária, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Brasil.

⁷Especialista em Implantodontia, IOA-RJ, Brasil.

⁸Cirurgião-Dentista, Faculdade de Odontologia de Barretos – Centro Universitário da Fundação Educacional de Barretos (UNIFEB), Brasil.

⁹Cirurgião-Dentista; Especialista em Ortodontia e Odontologia Hospitalar; Habilitada em Laserterapia, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC Minas), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, Membro da Equipe de Odontologia Hospitalar da Rede Mater Dei de Saúde, Membro da Câmara Técnica de Odontologia Hospitalar do Conselho Regional de Odontologia de Minas Gerais.

¹⁰Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial e Implantodontia; Professor de Pós-Graduação em Implantodontia e Prótese, Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Paraíba, Brasil.

¹¹Graduanda em Odontologia, 10º período, UNIFIP – Campina Grande, Paraíba, Brasil.

¹²Doutor em Implantodontia, São Leopoldo Mandic, Brasil.

¹³Doutora em Patologia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Brasil.

¹⁴Cirurgião-Dentista, Centro Universitário São José, Brasil.

com ORNJ ou MRONJ tratados com PENTO ou PENTOCLO. Os estudos demonstraram, de forma geral, redução da exposição óssea, melhora sintomática, cicatrização mucosa e alterações radiográficas favoráveis, especialmente em pacientes com ORNJ. Entretanto, os resultados mostraram-se heterogêneos, particularmente na MRONJ, em razão das diferenças entre populações, estágios clínicos, doses, duração do tratamento e associação com procedimentos cirúrgicos. Além disso, parte dos resultados mais expressivos na ORNJ foi obtida com o protocolo PENTOCLO, dificultando a atribuição dos benefícios exclusivamente ao PENTO. Conclui-se que a associação entre pentoxifilina e tocoferol apresenta potencial terapêutico relevante no manejo da osteonecrose dos maxilares, principalmente como estratégia conservadora ou adjuvante, embora ainda sejam necessários ensaios clínicos controlados e protocolos padronizados para determinar sua efetividade, indicações e duração ideal do tratamento.

Palavras-chave: Pentoxifilina. Tocoferol. Osteonecrose dos maxilares. Osteorradionecrose. Osteonecrose relacionada a medicamentos.

ABSTRACT: Osteonecrosis of the jaws comprises clinically complex conditions, particularly osteoradionecrosis of the jaws (ORNJ) and medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ), both of which may result in substantial functional impairment and negatively affect patients' quality of life. In this context, the combination of pentoxifylline and tocopherol (PENTO) has been investigated as a conservative or adjunctive therapeutic strategy because of its potential hemorheological, antifibrotic, and antioxidant effects. This study aimed to analyze the available evidence regarding the use of pentoxifylline combined with tocopherol in the treatment of osteonecrosis of the jaws, considering clinical outcomes, therapeutic applications, and limitations. An integrative literature review was conducted using MEDLINE/PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, and LILACS, complemented by grey literature and manual reference screening. Twelve clinical studies involving patients with ORNJ or MRONJ treated with PENTO or PENTOCLO were included. Overall, the studies reported reductions in bone exposure, symptomatic improvement, mucosal healing, and favorable radiographic changes, particularly among patients with ORNJ. However, considerable heterogeneity was observed, especially in MRONJ, due to differences in patient populations, clinical stages, drug doses, treatment duration, and concomitant surgical procedures. In addition, some of the most favorable outcomes in ORNJ were obtained with the PENTOCLO protocol, making it difficult to attribute the observed benefits exclusively to PENTO. In conclusion, the combination of pentoxifylline and tocopherol appears to have relevant therapeutic potential in the management of osteonecrosis of the jaws, particularly as a conservative or adjunctive strategy. Nevertheless, controlled clinical trials and standardized protocols are still required to determine its effectiveness, indications, and optimal treatment duration.

Keywords: Pentoxifylline. Tocopherol. Osteonecrosis of the jaw. Osteoradionecrosis. Medication-related osteonecrosis of the jaw.

RESUMEN: La osteonecrosis de los maxilares comprende condiciones de elevada complejidad clínica, entre las que destacan la osteorradionecrosis de los maxilares (ORNJ) y la osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos (MRONJ), ambas asociadas a un importante deterioro funcional y a un impacto negativo en la calidad de vida. En este contexto, la asociación

entre pentoxifilina y tocoferol (PENTO) ha sido investigada como una alternativa terapéutica conservadora o adyuvante debido a sus potenciales efectos hemorreológicos, antifibróticos y antioxidantes. El presente estudio tuvo como objetivo analizar las evidencias disponibles sobre la utilización de pentoxifilina asociada con tocoferol en el tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares, considerando sus resultados clínicos, aplicaciones terapéuticas y limitaciones. Se realizó una revisión integradora de la literatura mediante búsquedas en las bases MEDLINE/PubMed, Embase, Scopus, Web of Science y LILACS, complementadas con literatura gris y rastreo manual de referencias. Se incluyeron 12 estudios clínicos con pacientes con ORNJ o MRONJ tratados con PENTO o PENTOCLO. En general, los estudios demostraron reducción de la exposición ósea, mejoría sintomática, cicatrización de la mucosa y cambios radiográficos favorables, especialmente en pacientes con ORNJ. Sin embargo, los resultados fueron heterogéneos, particularmente en la MRONJ, debido a diferencias en las poblaciones, los estadios clínicos, las dosis, la duración del tratamiento y la asociación con procedimientos quirúrgicos. Además, algunos de los resultados más favorables en ORNJ se obtuvieron con el protocolo PENTOCLO, lo que dificulta atribuir los beneficios exclusivamente al PENTO. Se concluye que la asociación entre pentoxifilina y tocoferol presenta un potencial terapéutico relevante en el manejo de la osteonecrosis de los maxilares, principalmente como estrategia conservadora o adyuvante, aunque todavía se requieren ensayos clínicos controlados y protocolos estandarizados para determinar su efectividad, indicaciones y duración óptima del tratamiento.

Palabras clave: Pentoxifilina. Tocoferol. Osteonecrosis de los maxilares. Osteorradionecrosis. Osteonecrosis de los maxilares relacionada con medicamentos.

INTRODUÇÃO

3

A osteonecrose dos maxilares compreende condições de elevada complexidade clínica, entre as quais se destacam a osteorradionecrose (ORNJ), decorrente dos efeitos tardios da radioterapia sobre os tecidos irradiados, e a osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ), associada principalmente à exposição a agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos (Ruggiero et al., 2022; Arqueros-Lemus et al., 2023). Apesar de apresentarem mecanismos etiopatogênicos distintos, ambas podem cursar com exposição ou necrose óssea persistente, dor, infecção e comprometimento funcional, com impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes (Ruggiero et al., 2022; Arqueros-Lemus et al., 2023).

O manejo dessas condições permanece desafiador, especialmente diante da variabilidade de apresentação clínica e da resposta imprevisível às modalidades terapêuticas disponíveis (Ruggiero et al., 2022; Martos-Fernández et al., 2018). Estratégias conservadoras e cirúrgicas podem ser empregadas de acordo com a etiologia, extensão e estágio da doença; contudo, a ausência de uma abordagem farmacológica universalmente efetiva tem estimulado a

investigação de terapias adjuvantes capazes de favorecer o reparo dos tecidos comprometidos (Ruggiero et al., 2022; Heifetz-Li et al., 2019).

Nesse contexto, a associação entre pentoxifilina e tocoferol, denominada protocolo PENTO, emergiu como uma alternativa farmacológica de particular interesse (Cavalcante; Tomasetti, 2020). A pentoxifilina apresenta propriedades hemorreológicas e antifibróticas, enquanto o tocoferol exerce importante atividade antioxidante, fundamento que sustentou inicialmente o emprego combinado desses agentes na modulação da fibroatrofia induzida pela radiação (Delanian; Lefaix, 2004). A atuação complementar dessas substâncias pode contribuir para a melhora do microambiente tecidual e para a reversão de processos fibróticos, constituindo a base biológica para sua aplicação terapêutica na osteonecrose dos maxilares (Delanian et al., 2003; Delanian; Lefaix, 2004).

Os resultados clínicos descritos para o PENTO são promissores, sobretudo na ORNJ, na qual revisões sistemáticas demonstraram melhora clínica e cicatrização em parte dos pacientes tratados, embora com considerável heterogeneidade entre os protocolos avaliados (Martos-Fernández et al., 2018; Arqueros-Lemus et al., 2023). Sua aplicação também foi expandida para a MRONJ, com estudos observacionais, revisões sistemáticas e um estudo randomizado relatando benefícios potenciais sobre a exposição óssea e a cicatrização (Heifetz-Li et al., 2019; Cavalcante; Tomasetti, 2020; Colapinto et al., 2023). Entretanto, a qualidade limitada das evidências, a variabilidade dos esquemas terapêuticos e os resultados não uniformes entre os estudos ainda impedem conclusões definitivas sobre sua efetividade e suas melhores indicações clínicas (Morais et al., 2024).

Diante desse cenário, esta revisão tem como objetivo analisar criticamente as evidências disponíveis sobre a associação entre pentoxifilina e tocoferol no tratamento da osteonecrose dos maxilares, sintetizando seus fundamentos terapêuticos, resultados clínicos e limitações, bem como as lacunas que ainda permanecem na literatura.

METODOLOGIA

Delineamento e questão da revisão

Foi conduzida uma revisão integrativa da literatura, com busca bibliográfica realizada em 15 de agosto de 2026, cujo processo de identificação, seleção e inclusão dos estudos foi estruturado de acordo com as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic

Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020). A questão da revisão foi elaborada com base na estratégia PICO, considerando como população (P) pacientes com osteorradionecrose dos maxilares (ORNJ) ou osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ); como intervenção (I), o uso associado de pentoxifilina e tocoferol; como comparação (C), tratamento convencional, ausência do protocolo PENTO ou outras modalidades terapêuticas, quando disponível; e como desfechos (O), resposta clínica e radiográfica, redução da exposição óssea, cicatrização mucosa, melhora dos sintomas, progressão ou recorrência da doença e eventos adversos. Dessa forma, estabeleceu-se a seguinte questão: “Quais são os resultados clínicos e radiográficos da associação entre pentoxifilina e tocoferol no tratamento da osteonecrose dos maxilares?”

Critérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis estudos clínicos originais envolvendo pacientes com diagnóstico de ORNJ ou MRONJ tratados com pentoxifilina associada ao tocoferol. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos prospectivos e retrospectivos, estudos de coorte, séries de casos e relatos de caso, sem restrição quanto ao período de publicação. Estudos utilizando o protocolo PENTO isoladamente ou associado a procedimentos cirúrgicos foram considerados, desde que os resultados relacionados ao tratamento pudessem ser extraídos. Estudos utilizando pentoxifilina, tocoferol e clodronato (PENTOCLO) também foram elegíveis, porém seus resultados foram analisados separadamente daqueles obtidos exclusivamente com PENTO.

Foram excluídos estudos experimentais *in vitro* ou em animais, revisões, editoriais, cartas, protocolos, resumos de congressos sem dados completos e estudos que avaliaram apenas a prevenção da osteonecrose em pacientes sem doença estabelecida. Também foram excluídos estudos sobre fibroatrofia induzida por radiação sem osteonecrose óssea, osteorradionecrose localizada fora dos maxilares e publicações nas quais os resultados referentes ao PENTO não pudessem ser individualizados. Revisões sistemáticas foram utilizadas exclusivamente para busca complementar de estudos primários e discussão dos achados, não integrando a síntese dos resultados.

Fontes de informação e estratégia de busca

A busca bibliográfica foi realizada nas bases MEDLINE/PubMed, Embase, Scopus, Web of Science e LILACS, complementada por busca no Google Scholar, literatura cinzenta e rastreamento manual das listas de referências dos estudos incluídos e de revisões relevantes. Não foi estabelecido limite quanto ao ano de publicação. Foram utilizados descritores controlados e termos livres relacionados à intervenção e às condições estudadas, incluindo: “Pentoxifylline”, “Tocopherol”, “Vitamin E”, “Osteoradionecrosis”, “Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw”, “MRONJ”, “Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw”, “BRONJ”, “Jaw”, “Maxilla” e “Mandible”, combinados pelos operadores booleanos AND e OR. As estratégias foram adaptadas à sintaxe e aos sistemas de indexação de cada base de dados.

A estratégia-base para o PubMed foi: (*"Pentoxifylline"[Mesh] OR pentoxifylline OR oxpentifylline*) AND (*"Tocopherols"[Mesh] OR tocopherol OR "vitamin E" OR alpha-tocopherol*) AND (*"Osteoradionecrosis"[Mesh] OR osteoradionecrosis OR "osteonecrosis of the jaw" OR "medication-related osteonecrosis of the jaw" OR MRONJ OR "bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw" OR BRONJ*) AND (*jaw OR jaws OR maxilla OR mandible*)*

Seleção dos estudos

6

Todas as referências recuperadas foram importadas para o Rayyan, onde os registros duplicados foram identificados e removidos. A seleção foi realizada em duas etapas por dois revisores independentes. Na primeira fase, títulos e resumos foram avaliados de acordo com os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Os estudos potencialmente relevantes foram encaminhados para leitura integral na segunda fase. Os motivos de exclusão após leitura do texto completo foram registrados individualmente. Divergências entre os revisores foram resolvidas por discussão e consenso e, quando necessário, por um terceiro revisor. O processo de seleção foi apresentado em fluxograma adaptado do PRISMA 2020.

Extração dos dados

Os dados dos estudos incluídos foram extraídos em uma planilha padronizada no Microsoft Excel e posteriormente verificados por um segundo revisor. Foram coletadas informações referentes a autor e ano, país, desenho do estudo, tamanho amostral, tipo de osteonecrose (ORNJ ou MRONJ), características dos pacientes, etiologia, localização e estágio

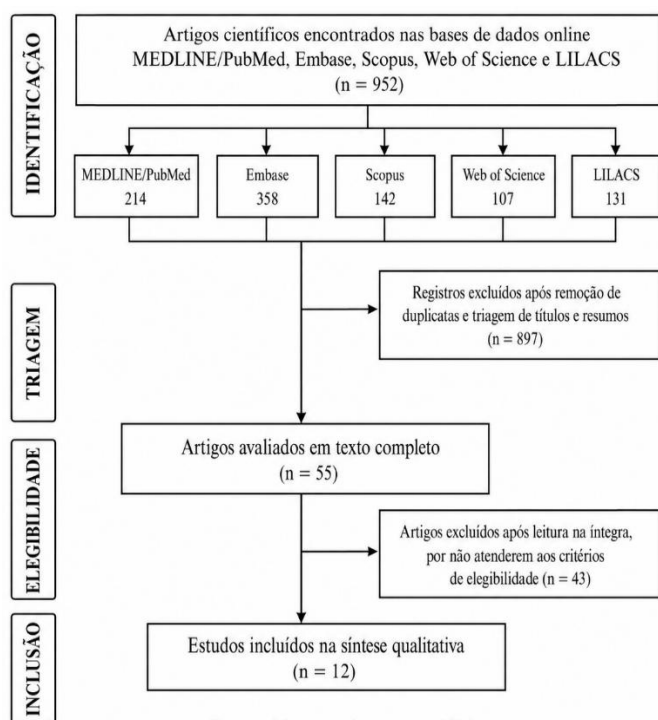
da doença, esquema terapêutico, doses de pentoxifilina e tocoferol, duração do tratamento, utilização de clodronato, intervenções concomitantes, período de acompanhamento, resposta clínica, cicatrização mucosa, redução da exposição óssea, alterações radiográficas, melhora da dor ou infecção, progressão ou recorrência e eventos adversos.

Síntese dos resultados

Os dados foram analisados de forma descritiva e apresentados por meio de tabelas e síntese narrativa. Inicialmente, os estudos foram agrupados de acordo com a etiologia da osteonecrose em ORNJ e MRONJ. Posteriormente, os resultados foram estratificados de acordo com o regime terapêutico em PENTO e PENTOCLO, bem como segundo a utilização isolada do tratamento farmacológico ou sua associação com procedimentos cirúrgicos. Devido à heterogeneidade esperada entre os desenhos dos estudos, estágios da doença, esquemas terapêuticos, intervenções concomitantes e critérios utilizados para definir resposta ao tratamento, não foi planejada metanálise.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, foram identificados 952 estudos nas bases de dados pesquisadas. Após a remoção das duplicatas e a análise dos títulos e resumos, 55 artigos permaneceram para leitura na íntegra. Posteriormente, após a aplicação dos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos, 12 estudos foram incluídos na presente revisão. Dos estudos selecionados, foram extraídas informações referentes aos autores, ano de publicação, desenho do estudo, tamanho amostral, tipo de osteonecrose, protocolo terapêutico empregado, intervenções concomitantes e principais desfechos clínicos e radiográficos. Os dados foram analisados de forma descritiva e qualitativa, buscando identificar os principais achados, convergências e lacunas existentes na literatura. O fluxograma contendo o detalhamento das etapas de identificação e seleção dos estudos encontra-se apresentado na Figura 1. As principais características metodológicas e os achados dos estudos incluídos estão sintetizados na Tabela 1.



Fonte: elaboração dos autores, 2026

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos sobre o uso de pentoxifilina e tocoferol no tratamento da osteonecrose dos maxilares

Autor/ano	Desenho/ amostra	Tipo de osteonecrose	Intervenção	Principais resultados
Delanian et al., 2005	Estudo fase II; n=18	ORNJ mandibular refratária	Pentoxifilina + tocoferol; clodronato adicionado nos casos mais graves	Houve regressão progressiva das lesões e recuperação completa em 16/18 pacientes (89%).
Epstein et al., 2010	Série de casos; n=6	Osteonecrose associada a bisfosfonatos	Pentoxifilina + α -tocoferol associadas à terapia antimicrobiana	Houve melhora clínica subjetiva e objetiva, com redução média aproximada de 74% da exposição óssea e controle sintomático.
Delanian et al., 2011	Estudo fase II; n=54	ORNJ mandibular refratária	PENTOCLO: pentoxifilina + tocoferol + clodronato	Redução progressiva da exposição óssea e recuperação completa de todos os pacientes, com mediana de 9 meses para cicatrização.
Magremanne; Reychler, 2014	Relato de caso; n=1	MRONJ associada a zoledronato	Pentoxifilina + tocoferol	Evolução clínica favorável com resolução da área de osteonecrose após tratamento conservador.

Robard et al., 2014	Estudo retrospectivo; n=27	ORNJ mandibular	PENTOCLO	Cicatrização completa em 16 pacientes, com tempo mediano de 82 dias; também houve melhora radiográfica progressiva.
Owosho et al., 2016	Série de casos retrospectiva	MRONJ em pacientes oncológicos	Pentoxifilina + tocoferol	Foram observadas redução da exposição óssea, melhora clínica e sinais radiográficos de formação óssea; tratamento bem tolerado.
Breik et al., 2019	Relato de 2 casos	ORNJ avançada com fratura patológica	Pentoxifilina + tocoferol	Houve consolidação óssea, melhora de fístulas e redução da exposição óssea em casos considerados de difícil manejo cirúrgico.
Dissard et al., 2020	Coorte prospectiva; n=27	ORNJ mandibular	PENTOCLO	Redução progressiva da área exposta, alcançando aproximadamente 92% aos 24 meses; 76,5% apresentaram cura completa.
Dos Anjos et al., 2021	Série de casos; n=25	ORNJ	Pentoxifilina + tocoferol, associadas ou não à sequestrectomia	Cicatrização mucosa completa em 76% dos pacientes; alguns casos cicatrizaram sem necessidade de sequestrectomia.
Colapinto et al., 2023	Estudo randomizado; n=202	MRONJ estágio I em pacientes com osteoporose	PENTO por 2 meses antes e 6 meses após sequestrectomia versus cirurgia isolada	Todas as pacientes do grupo PENTO apresentaram cicatrização mucosa; houve apenas uma recorrência em 6 meses, enquanto o grupo controle apresentou mais falhas de cicatrização e recorrências.
Słowik et al., 2025	Estudo clínico; n=43, 63 áreas de osteíte	MRONJ	Pentoxifilina + tocoferol	Remissão completa foi observada em aproximadamente 46% dos pacientes, com resposta menos favorável nos estágios mais avançados.
Lombardi et al., 2026	Auditoria clínica retrospectiva; 92 sítios	MRONJ	Sequestrectomia + antibiótico, com ou sem PENTO	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à cicatrização ou recorrência.

Fonte: elaboração dos autores, 2026.

ORNJ = osteorradionecrose dos maxilares; MRONJ = osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos; PENTO = pentoxifilina + tocoferol; PENTOCLO = pentoxifilina + tocoferol + clodronato.

Os estudos analisados demonstraram que a associação entre pentoxifilina e tocoferol tem sido investigada principalmente em dois contextos clínicos: a osteorradionecrose dos

maxilares (ORNJ) e a osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ). A literatura sobre ORNJ é mais antiga e inclui estudos com PENTO e com a associação de pentoxifilina, tocoferol e clodronato (PENTOCLO), enquanto a investigação em MRONJ ganhou maior destaque nos últimos anos. De maneira geral, os estudos relataram redução da exposição óssea, cicatrização mucosa e melhora clínica em diferentes proporções, embora exista importante heterogeneidade quanto às características dos pacientes, estágio das lesões, duração do tratamento e emprego concomitante de procedimentos cirúrgicos (HEIFETZ-LI et al., 2019; MORAIS et al., 2024).

Pentoxifilina e tocoferol na osteorradionecrose dos maxilares

Os estudos iniciais sobre o uso da pentoxifilina e do tocoferol na ORNJ apresentaram resultados expressivos. Delanian et al. (2005), em estudo envolvendo 18 pacientes com osteorradionecrose mandibular refratária, observaram importante regressão das lesões e recuperação completa em 16 pacientes. O tratamento combinava pentoxifilina e vitamina E, com adição de clodronato nos casos considerados mais graves, e a cicatrização ocorreu em um período mediano de aproximadamente seis meses. Esses achados constituíram uma das primeiras evidências clínicas de que a modulação farmacológica do processo fibroatrófico poderia favorecer o reparo tecidual na ORNJ (DELANIAN et al., 2005).

10

Posteriormente, Delanian et al. (2011) avaliaram 54 pacientes com ORNJ mandibular refratária utilizando o protocolo PENTOCLO. A extensão média inicial de osso exposto era de 17 mm e apresentou redução progressiva ao longo do tratamento, alcançando diminuição de 42% aos dois meses, 77% aos seis meses, 92% aos 12 meses e 96% aos 18 meses. Todos os pacientes apresentaram recuperação completa, com mediana de nove meses até a cicatrização, embora 36 indivíduos também tenham apresentado sequestrectomias espontâneas durante o acompanhamento. A resposta progressiva observada sugere que o benefício do protocolo pode depender de períodos prolongados de tratamento e não deve ser avaliado exclusivamente nas primeiras semanas de terapia (DELANIAN et al., 2011).

Resultados favoráveis também foram encontrados por Robard et al. (2014), que analisaram retrospectivamente 27 pacientes com ORNJ mandibular tratados com PENTOCLO. Entre os pacientes avaliáveis, houve melhora da ulceração mucosa em 16 de 21 indivíduos aos três meses e em 12 de 17 aos seis meses, enquanto cicatrização completa foi alcançada em 16 pacientes. O tempo mediano para cicatrização foi de 82 dias, e nenhum paciente

interrompeu o protocolo em decorrência de efeitos adversos. Os autores também observaram que a melhora radiográfica ocorreu mais lentamente do que a cicatrização clínica, indicando que a recuperação da mucosa não necessariamente corresponde à resolução simultânea das alterações ósseas (ROBARD et al., 2014).

A possibilidade de obtenção de resultados positivos sem a utilização sistemática do clodronato também foi demonstrada. Dos Anjos et al. (2021) avaliaram o uso de pentoxifilina e tocoferol associado ou não à sequestrectomia em pacientes com osteorradionecrose dos maxilares. Os autores observaram que parte significativa dos pacientes atingiu cicatrização completa, enquanto os resultados menos favoráveis estiveram associados principalmente às apresentações mais avançadas da doença. O estudo reforça a possibilidade de utilização do PENTO como tratamento conservador ou adjuvante à remoção de sequestros ósseos, evitando que os resultados positivos observados com PENTOCLO sejam atribuídos exclusivamente à presença do clodronato (DOS ANJOS et al., 2021).

Apesar da consistência de vários resultados favoráveis, a interpretação da literatura sobre ORNJ exige cautela. Grande parte dos estudos apresenta desenho observacional, ausência de grupo controle, pequenas amostras e utilização simultânea de diferentes intervenções. Além disso, alguns dos resultados mais expressivos foram obtidos com PENTOCLO, tornando inadequado atribuir todo o efeito terapêutico exclusivamente à pentoxifilina e ao tocoferol. O próprio estudo de Delanian et al. (2011), embora tenha demonstrado recuperação completa dos participantes, destacou a necessidade de confirmação dos achados por ensaios randomizados (DELANIAN et al., 2011).

Aplicação do protocolo PENTO na osteonecrose relacionada a medicamentos

A utilização do PENTO na MRONJ surgiu posteriormente, inicialmente baseada em pequenas séries clínicas. Epstein et al. (2010) descreveram seis pacientes com osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos tratados com pentoxifilina e α -tocoferol em associação à terapia antimicrobiana. Foram observadas melhorias clínicas subjetivas e objetivas, incluindo redução da exposição óssea e controle dos sintomas, sem relato de eventos adversos graves relacionados à terapia. Apesar do reduzido número de pacientes, esse estudo contribuiu para ampliar o uso da associação para uma condição fisiopatologicamente distinta da ORNJ (EPSTEIN et al., 2010).

Owosho et al. (2016) também investigaram a associação em pacientes oncológicos com MRONJ e relataram melhora clínica e radiográfica durante o acompanhamento. Os pacientes apresentaram redução da exposição óssea e evidências radiográficas compatíveis com formação óssea, e o tratamento foi considerado bem tolerado. Embora os autores tenham destacado o potencial do PENTO como terapia adjuvante, o desenho baseado em série de casos não permitiu estabelecer relação causal nem determinar a contribuição independente do tratamento em relação à evolução natural das lesões e às demais medidas terapêuticas adotadas (OWOSHO et al., 2016).

Uma revisão sistemática conduzida por Heifetz-Li et al. (2019) identificou apenas três estudos observacionais publicados e dois resumos relacionados ao uso de PENTO na MRONJ naquele momento. Os trabalhos apresentavam melhora clínica subjetiva e objetiva e ausência de eventos adversos maiores, levando os autores a considerar a abordagem promissora. Entretanto, a pequena quantidade de estudos disponíveis evidenciava a fragilidade da base científica e a necessidade de pesquisas clínicas com amostras maiores e maior padronização das doses e do tempo de tratamento (HEIFETZ-LI et al., 2019).

O avanço mais relevante na qualidade da evidência ocorreu com Colapinto et al. (2023), que avaliaram 202 mulheres com MRONJ estágio I relacionada ao tratamento da osteoporose. O grupo teste, composto por 108 pacientes, recebeu pentoxifilina e tocoferol durante dois meses antes da sequestrectomia e por seis meses após o procedimento, enquanto 94 pacientes foram submetidas à cirurgia sem preparação farmacológica. Todas as participantes do grupo PENTO apresentaram cicatrização da mucosa e apenas uma recorrência foi registrada nos primeiros seis meses. No grupo controle, 17% apresentaram ausência de cicatrização mucosa, 71% tiveram recorrência nos primeiros dois meses e 7% desenvolveram complicações infecciosas. As pacientes do grupo controle que posteriormente receberam PENTO também apresentaram cicatrização completa (COLAPINTO et al., 2023).

Embora esses resultados sejam marcadamente favoráveis, a população avaliada por Colapinto et al. (2023) foi bastante específica, composta exclusivamente por mulheres com MRONJ estágio I relacionada ao tratamento da osteoporose. Dessa forma, os achados não devem ser automaticamente extrapolados para pacientes oncológicos expostos a doses mais elevadas de agentes antirreabsorptivos, indivíduos com doença em estágios II ou III ou pacientes com diferentes comorbidades. Além disso, o PENTO foi associado à sequestrectomia, o que

difícil estabelecer quanto do benefício observado decorreu exclusivamente da terapia farmacológica (COLAPINTO et al., 2023).

Heterogeneidade da resposta e limitações das evidências

Dados mais recentes reforçam a necessidade de uma interpretação cuidadosa dos resultados. Lombardi et al. (2026) analisaram retrospectivamente 92 sítios de MRONJ tratados por sequestrectomia, comparando antibioticoterapia isolada à antibioticoterapia associada ao PENTO, utilizando pentoxifilina 800 mg/dia e tocoferol 800 UI/dia no período pré e pós-operatório. A cicatrização completa ocorreu em 56 dos 92 sítios, porém não houve diferença estatisticamente significativa nas taxas de cicatrização entre os grupos. A recorrência global foi de 12,5% e também não apresentou diferença significativa com a utilização do PENTO (LOMBARDI et al., 2026).

A discrepância entre os resultados de Colapinto et al. (2023) e Lombardi et al. (2026) demonstra que o benefício do PENTO provavelmente não é uniforme entre todos os pacientes com MRONJ. Diferenças na etiologia da osteonecrose, estágio clínico, medicamentos responsáveis pela doença, duração do tratamento farmacológico, momento da intervenção cirúrgica e critérios utilizados para definir cicatrização podem contribuir para os resultados divergentes. Dessa forma, a simples presença ou ausência do protocolo PENTO não parece ser suficiente para explicar a evolução clínica, sendo necessário considerar as características individuais da doença e do paciente (COLAPINTO et al., 2023; LOMBARDI et al., 2026).

Outro aspecto relevante corresponde à falta de padronização dos protocolos terapêuticos. Os estudos utilizaram diferentes doses de pentoxifilina e tocoferol, períodos de tratamento que variaram de alguns meses a mais de um ano e associações com clodronato, antibióticos, corticosteroides e procedimentos cirúrgicos. Da mesma forma, a resposta foi avaliada por parâmetros distintos, incluindo fechamento da mucosa, redução da extensão do osso exposto, melhora radiográfica, redução da dor, eliminação de fístulas e ausência de recorrência. Essa heterogeneidade dificulta comparações diretas e impede, até o momento, a definição de um esquema terapêutico ideal (HEIFETZ-LI et al., 2019; MORAIS et al., 2024).

Também é necessário diferenciar claramente o PENTO do PENTOCLO. Na ORNJ, alguns dos resultados mais expressivos foram observados quando o clodronato integrou o protocolo, como no estudo de Delanian et al. (2011), no qual todos os 54 pacientes alcançaram recuperação completa. Entretanto, estudos utilizando pentoxifilina e tocoferol sem clodronato

também relataram resultados favoráveis, indicando que a combinação PENTO apresenta atividade terapêutica própria. A análise conjunta indiscriminada desses protocolos pode superestimar a eficácia específica da pentoxifilina associada ao tocoferol e constitui uma importante fonte de heterogeneidade na literatura (DELANIAN et al., 2011; DOS ANJOS et al., 2021).

De maneira geral, os resultados disponíveis sustentam a associação entre pentoxifilina e tocoferol como uma alternativa terapêutica promissora, principalmente como abordagem conservadora ou adjuvante no manejo da osteonecrose dos maxilares. Na ORNJ, a literatura apresenta maior tempo de acompanhamento e resultados repetidamente favoráveis, embora grande parte das evidências derive de estudos não controlados e alguns protocolos incluam clodronato. Na MRONJ, a evidência vem aumentando e já inclui estudos comparativos com amostras maiores, porém os achados recentes não são completamente concordantes. Assim, o PENTO apresenta potencial clínico relevante, mas a ausência de padronização terapêutica, a heterogeneidade das populações estudadas e o predomínio de estudos observacionais ainda impedem considerá-lo uma terapia de eficácia definitivamente estabelecida. São necessários ensaios clínicos controlados que estratifiquem os pacientes conforme etiologia e estágio da osteonecrose e avaliem protocolos farmacológicos padronizados, permitindo determinar quais indivíduos apresentam maior probabilidade de benefício e qual a duração terapêutica mais adequada.

CONCLUSÃO

A presente revisão integrativa demonstra que a associação entre pentoxifilina e tocoferol apresenta potencial terapêutico relevante no manejo da osteonecrose dos maxilares, tanto na osteorradionecrose quanto na osteonecrose relacionada a medicamentos, com relatos de redução da exposição óssea, cicatrização mucosa, melhora clínica e alterações radiográficas favoráveis. Entretanto, a interpretação desses resultados deve ser realizada com cautela, considerando a heterogeneidade dos estudos, as diferenças entre os protocolos terapêuticos, a associação frequente com procedimentos cirúrgicos e, em alguns casos, o uso adicional de clodronato. Embora os achados disponíveis sustentem o PENTO como uma alternativa conservadora ou adjuvante promissora, especialmente em casos selecionados, ainda não há evidências suficientes para estabelecer um protocolo terapêutico universal. Dessa forma, são necessários ensaios clínicos controlados, com amostras maiores, critérios de resposta padronizados e estratificação

dos pacientes de acordo com a etiologia e o estágio da osteonecrose, a fim de definir com maior precisão sua efetividade, indicações e duração ideal do tratamento.

REFERÊNCIAS

ARQUEROS-LEMUS, M. et al. Pentoxifylline and tocopherol for the treatment of osteoradionecrosis of the jaws: a systematic review. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 28, n. 3, p. e293-e300, 2023. DOI: 10.4317/medoral.25799.

BREIK, O.; TOCACIU, S.; BRIGGS, K.; TASFIA SAIEF, S.; RICHARDSON, S. Is there a role for pentoxifylline and tocopherol in the management of advanced osteoradionecrosis of the jaws with pathological fractures? Case reports and review of the literature. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 48, n. 8, p. 1022-1027, 2019. DOI: 10.1016/j.ijom.2019.03.894.

CAVALCANTE, R. C.; TOMASETTI, G. Pentoxifylline and tocopherol protocol to treat medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic literature review. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 48, p. 1080-1086, 2020. DOI: 10.1016/j.jcms.2020.09.008.

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. DOI: 10.3390/jcm12144737.

DELANIAN, S.; DE PONDY, J.; LEFAIX, J. L. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. **Head & Neck**, v. 27, n. 2, p. 114-123, 2005. DOI: 10.1002/hed.20121.

DELANIAN, S.; LEFAIX, J. L. The radiation-induced fibroatrophic process: therapeutic perspective via the antioxidant pathway. **Radiotherapy and Oncology**, v. 73, n. 2, p. 119-131, 2004. DOI: 10.1016/j.radonc.2004.08.021.

DELANIAN, S. et al. Randomized, placebo-controlled trial of combined pentoxifylline and tocopherol for regression of superficial radiation-induced fibrosis. **Journal of Clinical Oncology**, v. 21, n. 13, p. 2545-2550, 2003. DOI: 10.1200/JCO.2003.06.064.

DELANIAN, S.; CHATEL, C.; PORCHER, R.; DE PONDY, J.; LEFAIX, J. L. 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. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.03.029.

DISSARD, A. et al. Efficacy of pentoxifylline-tocopherol-clodronate in mandibular osteoradionecrosis. **The Laryngoscope**, v. 130, p. E559-E566, 2020. DOI: 10.1002/lary.28399.

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. DOI: 10.1007/s00520-020-05847-6.

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

HEIFETZ-LI, J. J. et al. Systematic review of the use of pentoxifylline and tocopherol for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 128, n. 5, p. 491-497.e2, 2019. DOI: 10.1016/j.oooo.2019.08.004.

LOMBARDI, N. et al. Pentoxifylline and tocopherol for the management of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a retrospective clinical audit. **Antibiotics**, v. 15, n. 3, art. 280, 2026. DOI: 10.3390/antibiotics15030280.

MAGREMANNE, M.; REYCHLER, H. Pentoxifylline and tocopherol in the treatment of yearly zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw in a corticosteroid-induced osteoporosis. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 72, n. 2, p. 334-337, 2014. DOI: 10.1016/j.joms.2013.06.188.

MARTOS-FERNÁNDEZ, M. et al. Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: a systematic review. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology**, v. 125, n. 5, p. 431-439, 2018. DOI: 10.1016/j.oooo.2018.02.004.

MORAIS, R. P. L. de et al. Is the use of pentoxifylline and tocopherol effective in the treatment of osteoradionecrosis of the jaws or for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? An overview. **Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 125, n. 12, supl. 2, art. 101959, 2024. DOI: 10.1016/j.jormas.2024.101959.

OWOSHO, A. A.; ESTILO, C. L.; HURYN, J. M.; YOM, S. K. 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. DOI: 10.1016/j.oooo.2016.06.019.

ROBARD, L.; LOUIS, M. Y.; BLANCHARD, D.; BABIN, E.; DELANIAN, S. 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. DOI: 10.1016/j.anorl.2013.11.006.

RUGGIERO, S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws—2022 update. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 80, n. 5, p. 920-943, 2022.

SŁOWIK, Ł. et al. Pharmacological treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) with pentoxifylline and tocopherol. **Journal of Clinical Medicine**, v. 14, n. 3, art. 974, 2025. DOI: 10.3390/jcm14030974.