

O uso de pentoxifilina na prevenção e tratamento de osteorradionecrose: Revisão integrativa

The use of pentoxifylline in the prevention and treatment of osteoradionecrosis: Integrative review

El uso de pentoxifilina en la prevención y tratamiento de la osteorradionecrosis: Revisión integradora

Recebido: 03/09/2024 | Revisado: 11/09/2024 | Aceitado: 12/09/2024 | Publicado: 17/09/2024

Gabriel Silveira Botelho Tavares

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4501-1504>

Universidade Metropolitana de Santos, Brasil

E-mail: gabriel.botelhotav@outlook.com

Matheus Carramão de Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7308-9812>

Universidade Metropolitana de Santos, Brasil

E-mail: eadc.junior05@gmail.com

Fernando Martins Baeder

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7101-5689>

Universidade Metropolitana de Santos, Brasil

E-mail: fernandobaeder@uol.com.br

Claudia Perez Trindade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5048-6921>

Universidade Metropolitana de Santos, Brasil

E-mail: claudia.fraga@unimes.br

José Cássio de Almeida Magalhaes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8045-420X>

Universidade Metropolitana de Santos, Brasil

E-mail: tabuscm@gmail.com

Paola Fernanda Leal Corazza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8639-8392>

Universidade Metropolitana de Santos, Brasil

E-mail: paola_corazza@hotmail.com

Resumo

A osteorradionecrose (ORN) é uma complicação severa e que pode acarretar complicações graves após tratamento oncológico com radioterapia na região da cabeça e pescoço. A ORN apresenta-se por necrose progressiva do osso irradiado, podendo ocasionar dor, infecções, fraturas ósseas patológicas e complicações à função mastigatória. A pentoxifilina, um derivado sintético da xantina, tem surgido como uma opção terapêutica promissora na prevenção e tratamento da osteorradionecrose. O objetivo desta pesquisa foi identificar, por meio de artigos publicados, o uso de pentoxifilina na prevenção e tratamento de osteorradionecrose. Foi realizado um estudo de revisão integrativa pesquisadas nas bases eletrônicas SCOPUS® e MEDLINE®, utilizando os descritores padronizados pelo sistema de saúde (DeCS) nos idiomas português e inglês, respectivamente: Osteorradionecrose, Osteoradionecrosis; Pentoxifilina, Pentoxifylline; protetores contra radiação, Radiation-protective agents. Concluiu-se que a pentoxifilina surge como uma droga inovadora na abordagem terapêutica e profilática da ORN.

Palavras-chave: Osteorradionecrose; Pentoxifilina; Protetores contra radiação.

Abstract

Osteoradionecrosis (ORN) is a severe complication that can lead to serious complications after oncological treatment with radiotherapy in the head and neck region. ORN presents as progressive necrosis of the irradiated bone, which can cause pain, infections, pathological bone fractures and complications to masticatory function. Pentoxifylline, a synthetic derivative of xanthine, has emerged as a promising therapeutic option in the prevention and treatment of osteoradionecrosis. The objective of this research was to identify, through published articles, the use of pentoxifylline in the prevention and treatment of osteoradionecrosis. An integrative review study was carried out researching the electronic databases SCOPUS® and MEDLINE®, using the descriptors standardized by the health system (DeCS) in Portuguese and English, respectively: Osteoradionecrosis, Osteoradionecrosis; Pentoxifylline, Pentoxifylline; Radiation-protective agents. It was concluded that pentoxifylline appears as an innovative drug in the therapeutic and prophylactic approach of ORN.

Keywords: Osteoradionecrosis; Pentoxifylline; Radiation protectors.

Resumen

La osteorradionecrosis (ORN) es una complicación grave que puede derivar en complicaciones graves tras el tratamiento oncológico con radioterapia en la región de cabeza y cuello. La ORN se presenta como una necrosis progresiva del hueso irradiado, que puede provocar dolor, infecciones, fracturas óseas patológicas y complicaciones en la función masticatoria. La pentoxifilina, un derivado sintético de la xantina, ha surgido como una opción terapéutica prometedora en la prevención y el tratamiento de la osteorradionecrosis. El objetivo de esta investigación fue identificar, a través de artículos publicados, el uso de la pentoxifilina en la prevención y el tratamiento de la osteorradionecrosis. Se realizó un estudio de revisión integradora, investigado en las bases de datos electrónicas SCOPUS® y MEDLINE®, utilizando los descriptores estandarizados por el sistema de salud (DeCS) en portugués e inglés, respectivamente: Osteoradionecrosis, Osteoradionecrosis; Pentoxifilina, Pentoxifilina; Protectores radiológicos, Agentes protectores radiológicos. Se concluyó que la pentoxifilina aparece como un fármaco innovador en el abordaje terapéutico y profiláctico de la ORN.

Palabras clave: Osteoradionecrosis; Pentoxifilina; Protectores radiológico.

1. Introdução

A osteorradionecrose (ORN) é uma complicação grave e potencialmente debilitante que pode surgir após a radioterapia em pacientes submetidos a tratamento oncológico na região da cabeça e pescoço. Caracterizada pela necrose progressiva do osso irradiado, a ORN pode ocasionar dor intensa, infecções recorrentes, fraturas ósseas patológicas e comprometimento significativo da função mastigatória. A ORN pode se tornar um foco de infecção e, dependendo da resposta imunológica do paciente, pode evoluir para sepse, resultando em prognósticos desfavoráveis. O manejo da ORN representa um desafio clínico considerável devido à complexidade de seu mecanismo fisiopatológico e à escassez de opções terapêuticas disponíveis (Du et al., 2023; Huang et al., 2023; Moaddab et al., 2023).

A radioterapia, embora eficaz no controle local de tumores malignos, pode causar danos nos tecidos saudáveis adjacentes, incluindo os ossos. A lesão endotelial, a redução do suprimento sanguíneo e a hipoxia tecidual resultante da radiação são fatores críticos na etiopatogenia da osteorradionecrose (ORN). Esses fatores desencadeiam uma série de eventos que incluem inflamação crônica, produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs) e formação de tecido fibroso, levando à incapacidade do osso de se regenerar adequadamente (Granic et al., 2018; Chronopoulos et al. 2018; Leonetti et al., 2020).

Neste contexto, a pentoxifilina, um derivado sintético da xantina, tem surgido como uma opção terapêutica promissora na prevenção e tratamento da osteorradionecrose (ORN). Inicialmente desenvolvida e utilizada para tratar doenças vasculares periféricas devido à sua capacidade de melhorar a circulação sanguínea, a pentoxifilina apresenta um perfil farmacológico que sugere benefícios potenciais para pacientes com ORN. Suas propriedades hemorreológicas, anti-inflamatórias, antifibróticas e antioxidantes podem abordar diversos aspectos da fisiopatologia da ORN, tornando-a uma candidata ideal para essa indicação (Samani et al., 2022).

A pentoxifilina apresenta efeitos benéficos no sistema vascular, promovendo aumento da flexibilidade dos eritrócitos, redução da viscosidade sanguínea e melhora da perfusão tecidual. Esses mecanismos podem contribuir para reverter a hipoxia e a má circulação nos tecidos irradiados, facilitando a entrega de oxigênio e nutrientes essenciais para a regeneração óssea. Além disso, a pentoxifilina atua na modulação da resposta inflamatória, reduzindo a produção de citocinas inflamatórias e, conseqüentemente, diminuindo a inflamação crônica que está associada à progressão da ORN (Granic et al., 2018).

Outro aspecto da ação da pentoxifilina é sua capacidade de inibir a fibrose induzida pela radiação. A radiação frequentemente resulta na deposição excessiva de colágeno e formação de tecido fibroso, comprometendo a elasticidade e funcionalidade dos tecidos. A pentoxifilina atua interferindo nesse processo, inibindo a proliferação de fibroblastos e a produção de colágeno, o que pode retardar ou reverter a fibrose associada à osteorradionecrose (ORN). Além disso, suas propriedades antioxidantes auxiliam na neutralização das Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) geradas pela radiação,

protegendo as células contra danos oxidativos e promovendo um ambiente propício à cicatrização e regeneração tecidual (Patel et al., 2021; Okunieff et al., 2024).

A combinação de pentoxifilina e vitamina E tem sido objeto de estudo devido à possível sinergia entre esses dois agentes. A vitamina E, conhecida por sua potente ação antioxidante, pode potencializar os efeitos da pentoxifilina na neutralização das Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), resultando em uma abordagem terapêutica abrangente. Esse protocolo, frequentemente chamado de PENTOCLO, pode ainda incluir o uso de clodronato, um bisfosfonato que auxilia na inibição da reabsorção óssea, proporcionando uma estratégia mais completa para o tratamento da ORN (Cho et al., 2021).

Embora haja dados preliminares promissores sobre o uso da pentoxifilina no tratamento da osteorradição (ORN), a evidência científica disponível ainda é limitada. Estudos clínicos controlados de alta qualidade são necessários para confirmar a eficácia e segurança desse tratamento, estabelecer protocolos terapêuticos otimizados e desenvolver diretrizes clínicas claras. A pesquisa contínua é essencial para aprofundar o entendimento dos mecanismos de ação da pentoxifilina e identificar os subgrupos de pacientes que podem se beneficiar mais dessa abordagem terapêutica. (Nabil & Samman 2011; Arqueros-Lemus et al., 2023; Vorakulpipat et al., 2023).

O objetivo desta pesquisa foi identificar, por meio de artigos publicados, O uso de pentoxifilina na prevenção e tratamento de osteorradição.

2. Metodologia

Foi realizado um estudo de revisão integrativa, seguindo as seis etapas metodológicas propostas por Mendes et al. (2008). A primeira etapa abordou o tema relacionado aos objetivos propostos. A segunda etapa consistiu na definição dos critérios de inclusão ou exclusão dos artigos coletados. A terceira etapa envolveu a coleta de informações dos estudos selecionados e sua estratificação. A quarta etapa compreendeu a avaliação dos métodos utilizados nos estudos. A quinta etapa incluiu a interpretação e contextualização dos resultados. Por fim, a última etapa englobou a apresentação, argumentação e revisão dos estudos selecionados.

Na primeira etapa do estudo, o questionamento principal foi relacionado ao uso de pentoxifilina na prevenção e tratamento de osteorradição. Quatro revisores independentes realizaram a triagem dos artigos e a seleção, seguindo a sequência de leitura dos títulos e, posteriormente, dos resumos completos. As discordâncias foram resolvidas por consenso. Posteriormente, foram estabelecidos os critérios de elegibilidade para obtenção e seleção dos artigos.

Para a busca dos artigos, foram utilizados os descritores padronizados pelo sistema de saúde (DeCS) nos idiomas português e inglês, respectivamente: Osteorradição, Osteorradiation; Pentoxifilina, Pentoxifylline; Protetores contra Radiação, Radiation-Protective Agents. Estudos duplicados e publicações não disponíveis na íntegra foram excluídos do processo de seleção. As bases eletrônicas pesquisadas foram SCOPUS® e MEDLINE®.

Os termos booleanos de escolha foram OR e AND. As técnicas utilizadas para a busca foram: (Osteorradição) OR (Pentoxifylline) AND (Radiation-Protective Agents); em português (Osteorradição) OR (Pentoxifilina) AND (Protetores contra Radiação). A delimitação do recorte temporal da pesquisa teve início no ano de 2013. Por se tratar de um estudo com limite temporal definido, optou-se por restringir a busca até o final do ano de 2023.

Os itens analisados seguiram uma sequência criteriosa, incluindo objetivo e justificativa pertinentes ao tema, método utilizado adequado, discussão pertinente aos resultados e bem contextualizada, seleção correta da amostra, detalhes referentes à coleta de dados, relação entre pesquisador e pesquisado, determinantes éticos preservados, análise e interpretação rigorosa e bem fundamentada dos dados, apresentação e discussão dos resultados, contribuições, limitações e indicações de novas questões de pesquisa.

Os itens analisados seguiram uma sequência criteriosa: 1) objetivo e justificativa pertinentes ao tema; 2) método utilizado adequado; 3) discussão pertinente aos resultados e bem contextualizada; 4) seleção correta da amostra; 5) detalhes referentes a coleta de dados; 6) relação entre pesquisador e pesquisado; 7) determinantes éticos preservados; 8) análise e interpretação rigorosa e bem fundamentada dos dados; 9) apresentação e discussão dos resultados; 10) contribuições, limitações e indicações de novas questões de pesquisa (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos incluídos na revisão integrativa de literatura.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Os artigos incluídos nesta revisão literária estarão relacionados ao conhecimento da pentoxifilina e sua ação terapêutica. A discussão será feita sobre os resultados da seleção dos artigos, respeitando os critérios de seleção que incluem objetivo, associações do tema e conclusões, seguindo a sequência: autores/ano/desenho do estudo/objetivos/relações e associações/conclusões.

3. Resultados e Discussão

O objetivo deste estudo foi verificar e coletar estudos publicados relacionados ao uso de pentoxifilina no tratamento de ORN tanto de forma preventiva como terapêutica.

O Quadro 1 descreve os autores, ano de publicação, objetivos, desenho do estudo, relações, associações e conclusões dos artigos publicados. As características analisadas foram determinadas em categorias para responder o objetivo: O uso de pentoxifilina na prevenção e tratamento de osteorradionecrose.

Quadro 1 - Distribuição dos artigos selecionados para a revisão integrativa da literatura.

Autor/Ano	Desenho do estudo	Objetivos	Relações e associações	Conclusão
Barbosa & Simonato, 2022.	Revisão de literatura	O objetivo do presente trabalho foi revisar a literatura sobre o manejo preventivo e terapêutico da ORN dos maxilares.	Foram identificados aspectos relacionados à prevenção e as diversas formas de tratamento da ORN, tais como oxigenoterapia hiperbárica, abordagem farmacológica e cirúrgica. A prevenção ainda é a melhor conduta, sendo o cirurgião-dentista um dos profissionais fundamentais nesse contexto. Com relação ao tratamento, observa-se que normalmente há uma combinação de medidas conservadoras e ressecção cirúrgica, sendo que a mais utilizada é a antibioticoterapia tópica ou sistêmica.	A prevenção ainda é a melhor conduta, sendo o cirurgião-dentista um dos profissionais fundamentais nesse contexto. O cirurgião-dentista pode realizar procedimentos atraumáticos odontológicos, não comprometendo a integridade e a saúde do paciente oncológico. Com relação ao tratamento, observa-se que normalmente há uma combinação de medidas conservadoras e ressecção cirúrgica, sendo que a mais utilizada é a antibioticoterapia tópica ou sistêmica.
Silva et al., 2021.	Revisão de literatura	Revisar na literatura os tratamentos preventivos e terapêuticos da Osteorradionecrose	A osteorradionecrose é complicação em decorrência da radioterapia, na qual varia de acordo com a extensão e gravidade da sintomatologia. Sendo a atenção odontológica indispensável para reduzir o desenvolvimento e progressão da doença. O uso de L-PRF em pacientes com câncer após radioterapia não parece oferece nenhum benefício adicional aos protocolos utilizados. Ademais, o tratamento à longo prazo com PENTOCLO é eficaz, e curativo para a osteorradionecrose (ORN) pois induz a cicatrização óssea.	Faz-se necessário a realização de mais pesquisas acerca da temática, a fim de auxiliar o conhecimento dos profissionais de saúde e promover avanços no tratamento e manejo desses pacientes.
Vorakulpipat et al., 2023.	Relato de caso	Este relato de caso demonstra que a combinação de pentoxifilina/tocoferol e a abordagem cirúrgica A-PRF+ pode ser útil para cicatrização de feridas e prevenção de ORN.	A osteorradionecrose (ORN) dos maxilares é uma complicação incomum da radioterapia que afeta gravemente a região oral e maxilofacial. O manejo da ORN é intrinsecamente difícil e os efeitos do tratamento são imprevisíveis. A ORN pode ser tratada com pentoxifilina/tocoferol e concentrados de plaquetas autólogas para promover a cicatrização de feridas. Além disso, a baixa velocidade das forças centrífugas relativas da fibrina rica em plaquetas (PRF+) demonstrou alta eficácia para ORN.	O exame oral antes da radiação e os exames dentários regulares após a radiação podem reduzir o risco de desenvolvimento de ORN. Verifica-se que a extração dentária após a radioterapia aumenta muito o risco de desenvolver ORN. As extrações dentárias após a radiação devem ser realizadas com trauma mínimo, fechamento primário e terapia adjuvante. Nosso caso demonstra que a combinação de pentoxifilina/tocoferol e a abordagem cirúrgica A-PRF+ é útil para a cura e prevenção de ORN. Mais estudos são necessários para validar a sua eficácia na prevenção de ORN em pacientes irradiados.
Marx, 1983.	Revisão de literatura	O objetivo deste estudo é propor um novo conceito para a patofisiologia da osteorradionecrose (ORN) dos maxilares, desafiando as teorias anteriores sobre a origem e o desenvolvimento dessa condição.	A prevenção e o tratamento da ORN devem focar na melhoria da vascularização e oxigenação do osso afetado. Abordagens terapêuticas podem incluir o uso de medicamentos que aumentam a perfusão sanguínea, como a pentoxifilina e tratamentos como a oxigenoterapia hiperbárica.	Conclui que uma nova compreensão da patofisiologia da ORN, centrada na hipóxia e hipocelularidade, pode levar a estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes. Essa visão pode transformar a abordagem clínica da ORN, enfatizando a necessidade de melhorar a vascularização e a oxigenação dos tecidos irradiados.

Nabil & Samman, 2011.	Revisão sistemática	O artigo revisa sistematicamente a incidência de osteorradionecrose (ORN) após extrações dentárias em pacientes que foram submetidos à radioterapia e discute estratégias para prevenir essa complicação.	Uma análise detalhada das taxas de incidência e métodos preventivos para ORN, oferecendo orientações práticas para profissionais de saúde na gestão de pacientes irradiados, com o objetivo de melhorar os resultados clínicos e reduzir complicações associadas à radioterapia.	Conclui-se que a importância de estratégias preventivas abrangentes, incluindo intervenções pré e pós-radioterapia, para minimizar a incidência de ORN após extrações dentárias. O uso de terapias adjuvantes como pentoxifilina, vitamina E e OHB pode oferecer benefícios significativos na gestão e prevenção dessa condição debilitante.
Arqueros-Lemus, 2023.	Revisão sistemática	O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a eficácia relatada de PENTO para o tratamento de ORNJ.	A osteorradionecrose dos maxilares (ORNJ) é uma complicação grave e desafiadora da radioterapia de cabeça e pescoço. Apesar da agressividade e da controvérsia quanto à sua eficácia, a intervenção cirúrgica continua sendo a principal modalidade de tratamento. Porém, devido aos avanços no entendimento da fisiopatologia da ORNJ, novas alternativas de tratamento como a combinação de pentoxifilina com tocoferol (PENTO) surgiram.	O tratamento com PENTO alcançou o controle completo da doença em um número significativo de pacientes em todos os estudos. No entanto, não existe um protocolo padronizado para administração da terapia. É necessário determinar as doses farmacológicas e avaliar os benefícios da adição de antibióticos e clodronato. São necessários ensaios clínicos de boa qualidade para desenvolver um algoritmo bem-sucedido para o manejo da ORN dos maxilares.
Thesis, 2020.	Revisão sistemática	O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática da literatura para avaliar os resultados relatados com o uso de pentoxifilina, tocoferol e clodronato no manejo da ORN.	Sugeriram que a radioterapia causa endarterite, levando à hipocelularidade, hipóxia e hipovascularidade. Baseado nessa teoria, uma nova abordagem de tratamento foi introduzida, combinando pentoxifilina, tocoferol (vitamina E) e clodronato. A pentoxifilina melhora a flexibilidade dos eritrócitos e a vasodilatação, inibindo reações inflamatórias. O tocoferol aumenta a concentração de antioxidantes e promove a cicatrização do tecido. O clodronato, um bifosfonato, diminui a reabsorção óssea e reduz citocinas inflamatórias.	O tratamento com pentoxifilina, tocoferol e clodronato tem um papel útil no manejo dos estágios iniciais e moderados da ORN. A combinação desses medicamentos parece ser segura e bem tolerada, pois apresenta efeitos colaterais mínimos. No entanto, os resultados precisam ser confirmados com mais ensaios clínicos randomizados.

Fonte: Dados da Pesquisa (2024).

Schwarz e Rohner (2016) revisitam a definição, diagnóstico e manejo da ORN eles destacam que a osteorradionecrose (ORN) dos maxilares é uma complicação grave e potencialmente debilitante associada à radioterapia para cânceres de cabeça e pescoço. O principal fator desencadeante da ORN é o comprometimento da vascularização do osso irradiado, levando à necrose avascular e à incapacidade de regeneração óssea. Pacientes com essa condição frequentemente apresentam áreas de osso exposto na cavidade oral, acompanhadas de dor, edema, infecções crônicas e possíveis complicações como osteomielite e fístulas. A importância de protocolos bem definidos e a eficácia de terapias como a pentoxifilina para melhorar os resultados clínicos. Este estudo complementa o trabalho de Barbosa & Simonato 2022, oferecendo uma visão crítica sobre a evolução das práticas de manejo. Em nosso estudo fica evidente, incluindo revisões sistemáticas que o uso preventivo de pentoxifilina, tocoferol e clodronato tem um papel útil no manejo dos estágios iniciais e moderados da ORN.

Barbosa e Simonato (2022) destacam a importância de estratégias integradas para a prevenção e tratamento. Este estudo enfatiza a necessidade de uma abordagem multidisciplinar e sugere que a pentoxifilina é uma ferramenta valiosa na prevenção da ORN, alinhando-se com a visão de outros autores sobre a eficácia das intervenções preventivas.

Silva et al. (2021) realizaram uma revisão integrativa sobre o tratamento preventivo e manejo da ORN, incluindo o uso de pentoxifilina. Eles confirmam a eficácia da pentoxifilina e sugere como um tratamento promissor devido às suas propriedades hemorreológicas, anti-inflamatórias e antifibróticas. Seu uso, tanto profilático quanto terapêutico, visa melhorar a microcirculação e a oxigenação tecidual, além de modular a resposta inflamatória, auxiliando na recuperação dos tecidos afetados. Discutem a necessidade de estratégias de tratamento bem fundamentadas, o que reforça as observações de Barbosa e Simonato (2022) e Schwarz e Rohner (2016) sobre a importância de abordagens bem estabelecidas.

Martos-Fernández et al. (2018) conduzem uma revisão sistemática sobre a combinação de pentoxifilina, vitamina E e clodronato no tratamento da ORN. Este artigo fornece evidências robustas sobre a eficácia desta combinação, corroborando os achados de Silva et al. (2021) e oferecendo suporte adicional para a inclusão da pentoxifilina em protocolos de tratamento. O protocolo PENTOCLO, que combina pentoxifilina, tocoferol (vitamina E) e clodronato, tem demonstrado eficácia significativa na redução dos sintomas da ORN e na recuperação de pacientes, com resultados promissores em termos de cura e regeneração tecidual sem efeitos rebote após o término do tratamento. Embora a experiência clínica seja encorajadora, são necessárias mais pesquisas para otimizar os protocolos terapêuticos e avaliar a segurança a longo prazo desses regimes (Silva et al 2021; Silva & Moreti 2022).

A discussão sobre a ORN e o papel da pentoxifilina destaca a importância de uma abordagem multidisciplinar no tratamento e prevenção dessa complicação, especialmente considerando os fatores de risco como dose de radiação, condições sistêmicas e traumas secundários. O avanço das estratégias terapêuticas, como o uso da pentoxifilina, representa uma evolução importante no cuidado desses pacientes, oferecendo novas esperanças para um problema historicamente difícil de tratar.

4. Conclusão

A pentoxifilina surge como uma droga inovadora na abordagem terapêutica e profilática da ORN. Recomenda-se a realização de mais estudos clínicos para o desenvolvimento de protocolos seguros quanto ao uso tanto preventivo quanto curativo da ORN.

Conflito de Interesses

Não existe conflito de interesses pois esse artigo trata-se de uma revisão integrativa da literatura.

Referências

- Arqueros-Lemus, M., Mariño-Recabarren, D., Niklander, S., Martínez-Flores, R., & Moraga, V. (2023). Pentoxifylline and tocopherol for the treatment of osteoradionecrosis of the jaws. A systematic review. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*, 28(3), e293–e300. <https://doi.org/10.4317/medoral.25729>
- Barbosa, C. R., & Simonato, L. E. (2022). Manejo terapêutico e preventivo da osteoradionecrose. *Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educação*, 8(4), 1893–1904. <https://doi.org/10.51891/rease.v8i4.5341>
- Cho, S. W., Han, S. Y., Song, Y., Kim, J. W., Kim, H. J., Kim, D. Y., Rhee, C. S., Bae, Y. J., Kim, J. H., Wu, H. G., Bang, J. S., & Won, T. B. (2021). Aggressive Treatment Including Endonasal Surgical Sequestrectomy with Vascularized Nasoseptal Flap Can Improve Outcomes of Skull Base Osteoradionecrosis. *Journal of neurological surgery. Part B, Skull base*, 83(Suppl 2), e15–e23. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1722669>
- Chronopoulos, A., Zarra, T., Ehrenfeld, M., & Otto, S. (2018). Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. *International dental journal*, 68(1), 22–30. <https://doi.org/10.1111/idj.12318>
- Du, X., Feng, H., Jiang, Y., Fan, Z., Zheng, H., & Zhu, J. (2023). *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue*, 35(9), 999–1003. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121430-20221031-00957>
- Granic, A., Mendonça, N., Hill, T. R., Jagger, C., Stevenson, E. J., Mathers, J. C., & Sayer, A. A. (2018). Nutrition in the Very Old. *Nutrients*, 10(3), 269. <https://doi.org/10.3390/nu10030269>
- Huang, N., Wang, P., Gong, P., & Huang, B. (2023). The Progress in Reconstruction of Mandibular Defect Caused by Osteoradionecrosis. *Journal of oncology*, 2023, 1440889. <https://doi.org/10.1155/2023/1440889>

- Leonetti, J. P., Weishaar, J. R., Gannon, D., Harmon, G. A., Block, A., & Anderson, D. E. (2020). Osteoradionecrosis of the skull base. *Journal of neuro-oncology*, 150(3), 477–482. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03462-3>
- Martos-Fernández, M., Saez-Barba, M., López-López, J., Estrugo-Devesa, A., Balibrea-Del-Castillo, J. M., & Bescós-Atín, C. (2018). Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: a systematic review. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 125(5), 431–439. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.02.004>
- Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concepto f its pathophysiology. *Journal of Oral and maxillofacial surgery*, 41(5), 283-288, 1983.
- Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. (2008). Revisão integrativa: Método de pesquisa para a Incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm, Florianópolis*, Out-Dez; 17(4): 758-64. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>
- Moaddabi, A., Soltani, P., Yazdani, A., Nikbakht, M. H., Amani Beni, P., Modabber, E., Iaculli, F., & Spagnuolo, G. (2023). Application of Platelet-Rich Fibrin and Bone Morphogenetic Protein for Full-Mouth Implant-Based Oral Rehabilitation in a Case of Mandibular Osteoradionecrosis. *Case reports in dentistry*, 2023, 2449298. <https://doi.org/10.1155/2023/2449298>
- Nabil, S., & Samman, N. (2011). Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 40(3), 229–243. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2010.10.005>
- Nabil, S., & Samman, N. (2012). Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a systematic review. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 113(1), 54–69. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.07.042>
- Okunieff, P., Augustine, E., Hicks, J. E., Cornelison, T. L., Altemus, R. M., Naydich, B. G., Ding, I., Huser, A. K., Abraham, E. H., Smith, J. J., Coleman, N., & Gerber, L. H. (2004). Pentoxifylline in the treatment of radiation-induced fibrosis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of ClinicalOncology*, 22(11),2207–2213.<https://doi.org/10.1200/JCO.2004.09.101>
- Patel, S., Patel, N., Sassoon, I., & Patel, V. (2021). The use of pentoxifylline, tocopherol and clodronate in the management of osteoradionecrosis of the jaws. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 156, 209–216. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.12.027>
- Silva, A. T. S. da., Oliveira, A. B. L. de., Oliveira, G. R. W. de., Souza, H. K. B. de., Moura, M. P. de., & Lemos, M. A. (2021) Avaliação do tratamento preventivo e manejo terapêutico da osteoradionecrose dos maxilares em pacientes submetidos a radioterapia: uma revisão integrativa. *Conjecturas*. 15;21(7):386–400.
- Silva, G. O. & Moreti, L. C. T. (2022). OSTEORADIONECROSE: CAUSAS, CONSEQUÊNCIAS E TRATAMENTO. *Revista Ibero-Americana De Humanidades, Ciências E Educação*, 8(5), 1363–1374. <https://doi.org/10.51891/rease.v8i5.5517>
- Samani, M., Beheshti, S., Cheng, H., Sproat, C., Kwok, J., & Patel, V. (2022). Prophylactic pentoxifylline and vitamin E use for dental extractions in irradiated patients with head and neck cancer. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 133(3), e63–e71. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.08.007>
- Schwarz M. & Rohner D. (2016). Osteoradionecrosis of the Jaws: Definition, Diagnosis, and Management Revisited. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*.74(5), 952-960.
- Thesis, M. (2020). Management of osteoradionecrosis with pentoxifylline, tocopherol and clodronate: a systematic review. <https://portalcris.lsmuni.lt/server/api/core/bitstreams/11a59b36-a4af-403e-b6a3-e01a544c5982/content>.
- Vorakulpipat, P., Suphangul, S., Fuangtharnthip, P., Ghanaati, S., & Vorakulpipat, C. (2023). Combination of Advanced Platelet-Rich Fibrin and Pentoxifylline/Tocopherol as a Novel Preventive Option in Osteoradionecrosis: A Case Report. *European journal of dentistry*, 17(1), 250–254. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1750777>