



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

FABIO PAGLIATO POSSE

**ANÁLISE DO PROTOCOLO PENTO EM  
PACIENTES DO OROCENTRO (FOP-  
UNICAMP)**

PIRACICABA  
2022

**FABIO PAGLIATO POSSE**

**ANÁLISE DO PROTOCOLO PENTO EM  
PACIENTES DO OROCENTRO (FOP-  
UNICAMP)**

Monografia apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Especialista em Estomatologia.

Orientador: Prof. Dr. Alan Roger dos Santos Silva

Este exemplar corresponde a versão final da monografia apresentada pelo aluno Fabio Pagliato Posse e orientada pelo Prof. Dr. Alan Roger dos Santos Silva

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba  
Marilene Girello - CRB 8/6159

P843a Posse, Fabio Pagliato, 1996-  
Análise do protocolo PENTO em pacientes do Orocentro (FOP-UNICAMP) /  
Fabio Pagliato Posse. – Piracicaba, SP : [s.n.], 2022.

Orientador: Alan Roger dos Santos Silva.  
Trabalho de Conclusão de Curso (especialização) – Universidade Estadual de  
Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.

1. Pentoxifilina. 2. Tocoferóis. 3. Neoplasias de cabeça e pescoço. 4. Ácido  
clodrônico. 5. Radioterapia. I. Santos-Silva, Alan Roger, 1981-. II. Universidade  
Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.

Informações adicionais, complementares

**Palavras-chave em inglês:**

Pentoxifylline

Tocopherols

Head and neck neoplasms

Clodronic acid

Radiotherapy

**Área de concentração:** Estomatologia

**Titulação:** Especialista

**Data de entrega do trabalho definitivo:** 08-12-2022

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus, nosso comandante maior.

Aos meus pais, pelo apoio imensurável empregado para o início, meio e fim deste curso.

A Évelin Luise, minha esposa, pelo companheirismo e motivação diária.

A minha irmã Flavia, pela torcida oriunda lá do outro lado do Oceano Pacífico.

Aos meus amigos da FOP, Tulio de Lucena, Roberto Jabur, Gilberto Tiano, Anne Elise e Lara Candido, por todos os meses de parceria, discussões de casos, ajuda e às várias risadas que vocês me proporcionaram em todos os módulos. Tenho certeza que nossa amizade não acaba com o final deste curso e que sentirei falta do contato presencial com cada um de vocês.

Ao professor Alan, um exemplo de ser humano e gentileza, sempre atualizado com as mais modernas terapias e cordial em todas as colocações com todos a sua volta.

Ao professor Márcio, por tudo sua experiência que nos traz imensa segurança sobre a fonte do conhecimento que é passado.

Ao professor Pablo, pela referência no estudo das lâminas histológicas, que particularmente me apresentou um novo espectro da histopatologia.

Aos três mestres de forma conjugada, pela amizade formada com a turma no ambiente extraprofissional, mostrando que além de serem excepcionais na “Estomatopatologia”, também são pessoas ímpares.

A toda FOP-UNICAMP,

Muito obrigado.

## RESUMO

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) figura entre os tipos de cânceres mais prevalentes e mortais no mundo todo, sendo que, no Brasil, ocupa o quinto lugar em incidência entre os homens e oitavo lugar entre as mortes nessa mesma população. Mesmo para os pacientes que conseguem controlar a doença, o tratamento acaba sendo altamente invasivo e mutilador, sendo que, na maioria das vezes, é abordado com a combinação de cirurgia e radioterapia. A radioterapia em altas doses (acima de 50Gy), que é empregada nos tratamentos de CCP, leva a alterações imediatas e tardias, das quais a osteorradionecrose (ORN) listada como alteração tardia tem um papel importante quando avaliamos morbidade do paciente, pois pode levar a quadros de dor e infecção importantes, além de fraturas patológicas e em casos raros, morte. O tratamento da ORN é um desafio enfrentado pelos clínicos, pois dos tratamentos existentes hoje, sua efetividade tem se mostrado muito baixa e controversa na literatura. De forma semelhante, a osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ), também compartilha de um mecanismo análogo a ORN, gerando os mesmos impactos negativos às pessoas, independente da classe que foi empregada no tratamento. Com base nisso, Delanian et al. (2011) fizeram um estudo que demonstrou alta resolutividade para pacientes com ORN através da administração de pentoxifilina, tocoferol e clodronato, criando um protocolo que ficou conhecido como PENTOCLO. Esse protocolo foi baseado no mecanismo de ação das drogas em contrapartida à fisiopatologia da ORN, demonstrando resultados satisfatórios na grande maioria dos pacientes. O presente estudo tem como objetivo avaliar a eficácia do protocolo aplicado em oito pacientes tratados no ambulatório de Estomatologia da FOP-UNICAMP (Orocentro), usando como parâmetros de resposta ao tratamento uma série de características clínicas e radiográficas da ORN e MRONJ. Como conclusão, observamos que o protocolo é efetivo em estágios iniciais das doenças, porém o uso prolongado para se obter melhora efetiva, pode desencorajar os pacientes, fazendo-os cessar o tratamento antes da involução completa da doença.

**Palavras chaves:** Neoplasias de Cabeça e Pescoço. Radioterapia. Osteorradionecrose. Pentoxifilina. Alfa-tocoferol. Ácido clodrônico

## ABSTRACT

Head and neck cancer (HNC) is among the most prevalent and deadly types of cancer worldwide, and in Brazil it ranks fifth in incidence among men and eighth among deaths in this same population. Even for patients who manage to control the disease, the treatment ends up being highly invasive and mutilating, and, in most cases, it is approached with a combination of surgery and radiotherapy. High-dose radiotherapy (above 50Gy), which is used in the treatments of HNC, leads to immediate and late changes, of which osteoradionecrosis (ORN) listed as a late change plays an important role when evaluating patient morbidity, as it can lead to severe pain and infection, in addition to pathological fractures and, in rare cases, death. The treatment of ORN is a challenge faced by clinicians, because of the existing treatments, their effectiveness has been shown to be very low and controversial in the literature. Similarly, drug-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) also shares a mechanism analogous to ORN, generating the same negative impacts on people, regardless of the class that was used in the treatment. Based on this, Delanian et al. (2011) carried out a study that demonstrated high resolution for patients with ORN through the administration of pentoxifylline, tocopherol and clodronate, creating a protocol that became known as PENTOCLO. This protocol was based on the mechanism of action of the drugs in contrast to the pathophysiology of ORN, showing satisfactory results in the vast majority of patients. The present study aims to evaluate the effectiveness of the protocol applied to eight patients treated at the Stomatology outpatient clinic of FOP-UNICAMP (Orocentro), using a series of clinical and radiographic characteristics of ORN and MRONJ as treatment response parameters. In conclusion, we observed that the protocol is effective in the early stages of the disease, but prolonged use to obtain effective improvement can discourage patients, making them stop treatment before the complete involution of the disease.

Keywords: Head and Neck Neoplasms. Radiotherapy. Osteoradionecrosis. Pentoxifylline. Alpha-tocopherol. Clodronic acid.

## SUMÁRIO

1. Ficha catalográfica	03
2. Dedicatória	04
3. Resumo	05
4. <i>Abstract</i>	06
5. Introdução	08 - 09
6. Materiais e Métodos	10
7. Resultados	11 - 12
8. Discussão	13 - 17
9. Referências	18

## INTRODUÇÃO

O câncer de boca está entre os tipos de cânceres com maior incidência global há mais de dez anos, gerando cada vez mais morbidade e mortalidade<sup>1</sup>. Mesmo os pacientes que conseguem uma taxa de sobrevida maior que cinco anos, apresentam diversos efeitos colaterais, sendo os mais comuns a xerostomia, trismo, cárie de radiação, perda ou mudança do paladar, mucosite, diminuição do fluxo salivar, mutilação da face e boca, perda dos dentes e osteorradionecrose (ORN)<sup>2</sup>.

Todas as complicações que surgem após o tratamento radioterápico e quimioterápico, sendo elas imediatas ou tardias, geram um grau de morbidade ao paciente, mas a ORN provoca um importante revés na qualidade de vida do doente<sup>3</sup>, visto que seu manejo ainda é discutível e principalmente de difícil resolução, podendo levar a infecções locais e sistêmicas graves, com potencial inclusive ao óbito de pacientes com doença avançada. Por definição, a ORN caracteriza-se como um osso irradiado e desvitalizado que não cicatriza em um período de três a seis meses, sendo seu diagnóstico baseado em métodos clínicos e radiográficos<sup>4</sup>. Geralmente, o quadro se inicia após uma extração dentária (que na maioria dos casos foi traumática para o osso irradiado), mas também pode ter início devido à má adaptação de próteses (trauma e baixo grau de higiene oral) ou ainda espontâneo<sup>5</sup>.

Entre os tratamentos tradicionais que são propostos para a ORN, a cirurgia com ou sem ressecção, o uso da terapia hiperbárica e o uso de métodos profiláticos (associação de clorexidina, antibióticos e reforço da higiene oral) figuram na literatura há algum tempo, podendo ser empregados de forma isolada ou em associação<sup>6</sup>. Todos eles apresentam grau variado de eficácia, quando são empregados como tratamento único ou associado, porém, é notável que quando estão em processo precoce, os casos de ORN respondem melhor ao tratamento convencional, de modo independente ao método utilizado.

Em 2003, a MRONJ foi descrita pelos pesquisadores<sup>4</sup> como uma necrose óssea associada a uma classe de medicamentos chamados de antirreabsortivos, muito utilizados em paciente em tratamento de doenças com a Paget dos ossos, osteoporoses e em pessoas com neoplasias malignas que envolvem os ossos (carcinomas de próstata, mama e o mieloma múltiplo). Tal como a ORN, seu tratamento é desafiador e de grande impacto para o paciente.



Em 2005, Delanian et al. fizeram um estudo que propôs o uso da pentoxifilina, tocoferol e clodronato para pacientes com ORN, onde dezesseis dos dezoito pacientes obtiveram remissão completa da doença após um período de três meses de uso da medicação. Esse tratamento ficou conhecido como protocolo PENTOCLO<sup>1</sup>, que é alicerçado nos mecanismos de ação das medicações e na fisiopatologia da doença (a ORN acontece basicamente pela presença de um tecido ósseo que é pouco oxigenado, pouco nutrido e hipocelularizado, somado a uma contaminação superficial). As medicações em questão possuem mecanismos de ação que vão ao encontro da fisiopatologia<sup>6</sup>, como por exemplo a pentoxifilina, que induz a dilatação vascular e aumenta a flexibilidade dos eritrócitos, resultando em aumento do fluxo sanguíneo. Ela também tem uma atividade anti-fator de necrose tumoral  $\alpha$ , que pode estar relacionado a redução da cascata de citocinas que conduz o processo da ORN e da MRONJ. Prontamente, o tocoferol (ou vitamina E) age eliminando espécies reativas de oxigênio, que estão de certa forma em abundância na ORN, desta forma, agindo como um antioxidante. Por fim, o clodronato, que é um bisfosfonato de nova geração, atua na proliferação de osteoblastos que ajudam na formação de osso.

Da mesma forma, seu uso nos casos de MRONJ tem atingido níveis de sucesso consideráveis, muito provavelmente pela semelhança da fisiopatologia das doenças.

Alguns estudos também têm sugerido a ocorrência de relativo sucesso do protocolo sem o uso do clodronato<sup>7</sup>, como no Brasil, onde este medicamento tem o custo muito elevado para uso em larga escala, além de não ter aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Nessa monografia, será descrita parte da experiência do Serviço de Estomatologia da FOP-UNICAMP (Orocentro) com a aplicação do protocolo PENTO em pacientes com diferentes estágios de ORN e MRONJ.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Um estudo retrospectivo do período de 2011 até 2022 foi realizado nos arquivos do Orocentro da FOP-UNICAMP, sendo que todos os pacientes tiveram o diagnóstico clínico de ORN ou MRONJ. Foram colhidas a partir dos prontuários digitais dos pacientes incluídos no estudo, informações clínicas como idade atual, gênero, presença ou ausência de sintomas, tempo de evolução da doença, sítio anatômico das lesões, fator causal do aparecimento da necrose e tempo do aparecimento da doença após o término da radioterapia ou início do tratamento medicamentoso.

Foi utilizado como parâmetro de comparação para a resposta ao tratamento ao PENTO a análise descritiva dos sintomas relatados pelos pacientes, sinais clínicos de evolução da doença e os achados radiográficos. Estes eventos foram coletados nos prontuários digitais dos pacientes, bem como nos acervos de fotografias clínicas, radiografias panorâmicas e tomografias computadorizadas do OROCENTRO.

As drogas que são aplicadas dentro do protocolo são comercializadas no Brasil e possuem liberação da ANVISA para tal. Na fase de desinfecção são empregadas as medicações na seguinte duração e posologia: 1) Fluconazol 150 mg, que é um antifúngico triazólico específico para as enzimas dos citocromo p450, administrado uma vez ao dia, por cinco dias alternados; 2) Prednisona 20 mg, que é um corticoide sintético, utilizado com um total de dez cápsulas, uma ao dia, excluídos os finais de semana; 3) Clindamicina 300 mg, um antibiótico da família das lincosamidas, que tem excelente penetração óssea, administrado três vezes ao dia, por quatorze dias consecutivos.

Na segunda fase, a de tratamento, são apresentadas duas medicações: 1) Pentoxifilina 400 mg, um vasodilatador periférico, ingerido a cada doze horas por noventa dias; 2) Tocoferol 500 UI, mais conhecida como vitamina E, que é administrada na mesma posologia e duração que a pentoxifilina.

## RESULTADOS

No período de averiguação, foram relacionados oito pacientes com o diagnóstico clínico de ORN ou MRONJ e que fizeram uso do protocolo PENTO. A Tabela I sumariza os achados clínicos.

**Tabela 1: Dados clínicos dos pacientes com ORN x MRONJ**

Paciente	Idade (anos)	Sexo	Sintomas	T de evolução (anos)	Etologia da lesão	Sítio Anatômico	Causa	T após término da RT (anos)	Resposta ao Tratamento
1	87	M	S/N	5	MRONJ	Mandíbula	Exodontia	-	Satisfatório
2	78	F	S/N	2	ORN	Mandíbula/Maxila	Exodontia	5	Satisfatório
3	66	M	S/N	4	ORN	Mandíbula	Espontânea	2	Insatisfatório
4	67	M	S	2	MRONJ	Mandíbula/Maxila	Exodontia	-	Insatisfatório
5	64	M	S	2	ORN	Mandíbula	Abscesso periodontal	7	Satisfatório
6	46	F	S	1	ORN	Maxila	Exodontia	3	Satisfatório
7	81	M	S	1	MRONJ	Mandíbula	Exodontia	-	Satisfatório
8	62	M	S	6	ORN	Mandíbula	Espontânea	1	Satisfatório

*M, masculino; F, feminino; S, sim; N, não; S/N, ora sim ora não; T, tempo; RT, radioterapia; ORN, osteorradionecrose; MRONJ, osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos.*

Observa-se predileção pelo sexo masculino (na razão de 3:1), sendo a média de idade de 69 anos (no qual o paciente mais novo com 46 anos e o mais velho, 87 anos). Como visto em outros estudos, o sítio anatômico com maior prevalência foi a mandíbula, especialmente na região posterior.

Quase que a totalidade dos pacientes experimentaram episódios de dor em algum momento da história da doença, sendo de intensidade variável de acordo com a evolução da moléstia. A grande maioria dos pacientes teve o início da necrose óssea

após a realização da exodontia, seguido de um processo de cicatrização muito lento ou inexistente.

O tempo de evolução da doença, ou seja, a partir do momento que o paciente ou profissional percebeu alguma alteração pela primeira vez, até o momento da última evolução nos prontuários do Orocentro, foi em média de 31 meses. Já o período que corresponde a data da última radioterapia, até o momento do diagnóstico clínico de ORN, foi o que mais se modificou entre os pacientes do estudo, sendo o mínimo de um ano e máximo de 7 anos após o último ciclo de RT.

Dos casos de MRONJ, não foi avaliado o tempo decorrido do início da medicação antirreabsortiva até o aparecimento da primeira necrose óssea intrabucal, pois os pacientes participantes não se recordavam com exatidão quando haviam iniciado o tratamento com bisfosfonatos.

Todos os oito pacientes seguiram o protocolo PENTO com as mesmas medicações pelo menos uma vez durante a trajetória da doença (Tabela II), porém, houve individualização para algumas ocasiões, como a extensão do uso da medicação para casos mais graves ou a aplicação do protocolo por mais de uma vez, devido a recorrências nas exposições ósseas.

**Tabela 2: Protocolo PENTO utilizado pela FOP-UNICAMP**

Medicamento	Fase Empregada	Dose	Posologia	Observação
Fluconazol	Desinfecção	150mg	1 cápsula/dia, em dias alternados	Total de 5 cápsulas
Prednisona	Desinfecção	20mg	1 cápsula/dia	Uso descontinuado em finais de semana
Clindamicina	Desinfecção	300mg	3 cápsulas/dia	Total de 14 dias
Amoxicilina*	Desinfecção	500mg	3 cápsulas/dia	Total de 14 dias
Pentoxifilina	Tratamento	400mg	2 cápsulas/dia	Uso por 90 dias
Tocoferol	Tratamento	500 UI	2 cápsulas/dia	Uso por 90 dias

\* Usado apenas em pacientes em que se foi observado efeitos colaterais da Clindamicina

## DISCUSSÃO

A ORN tem conquistado muito espaço nas discussões médicas desde sua primeira descrição por Ewing em 1926<sup>8</sup>, muito por conta de sua complexidade no tratamento e dificuldade em sanar a morbidade dos doentes. Desde que Delanian et al. introduziram o protocolo PENTOCLO, o tratamento tem ganhado novos horizontes, visto que, principalmente casos mais brandos possuem grandes chances de cura através de um método simples e relativamente de baixo custo.

Alguns pacientes do nosso estudo tiveram ajustes individuais no tempo de uso da fase de tratamento, como nos casos de lesões mais extensas, em que foi necessário a reincidência do uso das drogas. Já nos casos em que houveram novas lesões em sítios anatômicos diferentes (após uma nova exodontia, por exemplo), foi necessário a aplicação de protocolo na forma completa, ou seja, desinfecção e tratamento.

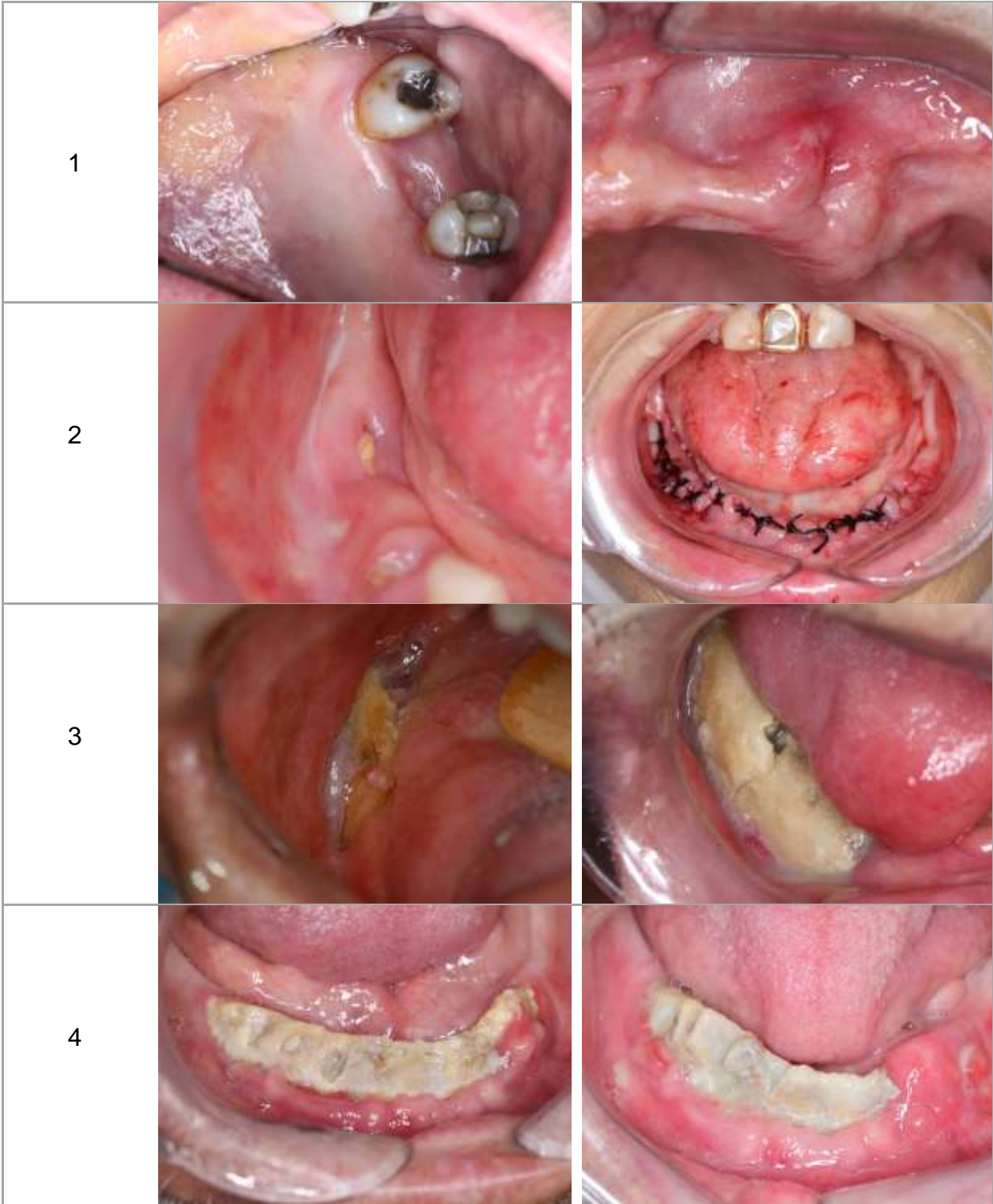
Dos pacientes tratados em nosso centro, apenas um experimentou os afeitos adversos das medicações, mais especificamente a Clindamicina, sendo substituída pela amoxicilina. Esse dado corrobora com estudos encontrados na literatura, demonstrando a ampla aceitabilidade do protocolo no quesito tolerância às drogas.

Nossa experiência tem se mostrado análoga às revisões mais sólidas<sup>9</sup> e de forma ambígua para os casos leves e graves, sendo que o PENTO se torna mais eficaz nos estágios I e II de Epstein.

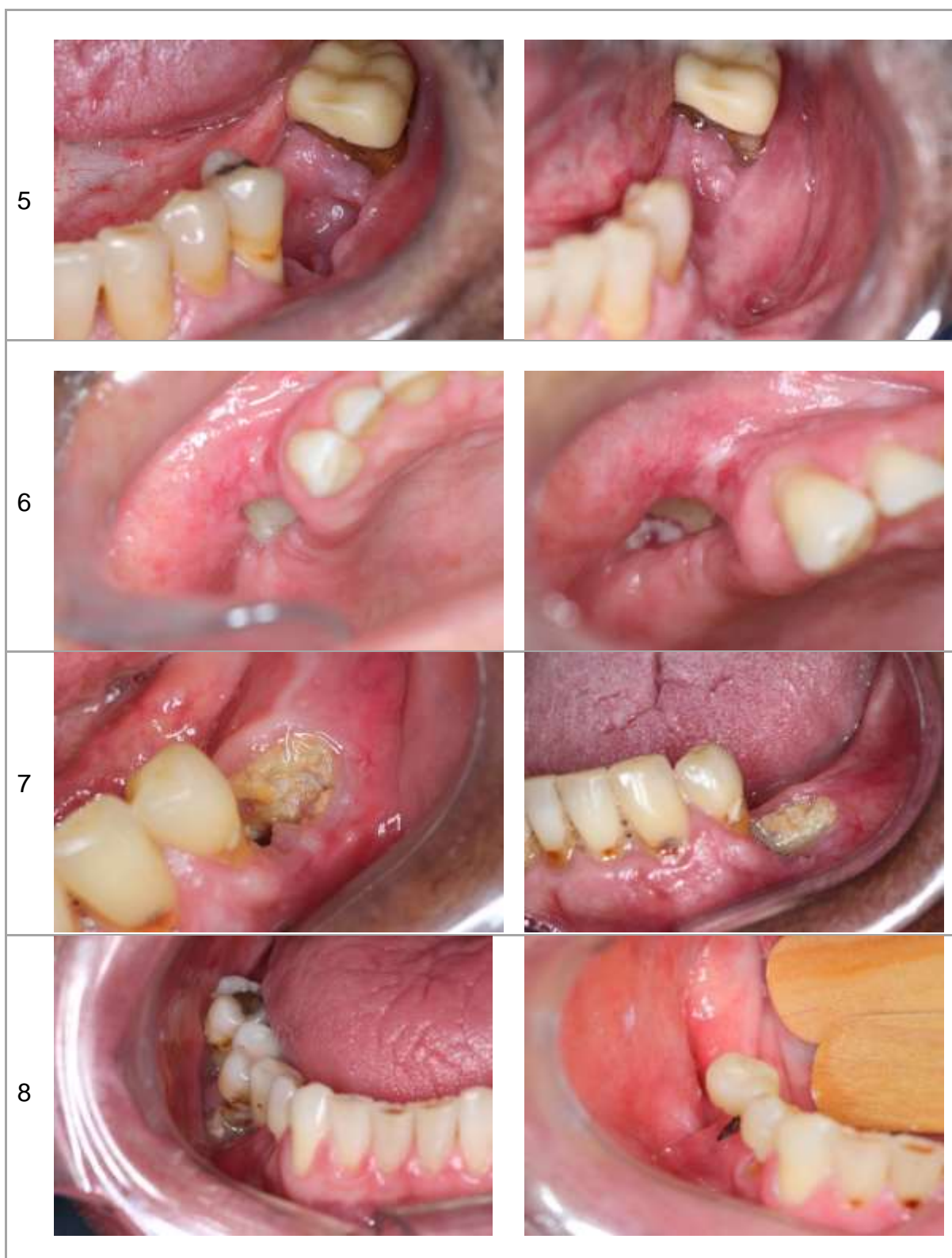
A tabela III compila a comparação das fotos clínicas dos pacientes na sua primeira consulta em que foi descoberta a necrose óssea, com a foto do último comparecimento do paciente em nosso serviço, sendo que neste período, os pacientes usaram o protocolo PENTO pelo menos uma vez.

***Tabela 3: Comparação clínica entre a primeira e última consulta***

Pacientes	Primeiro Episódio de ORN ou MRONJ	Última Consulta
-----------	-----------------------------------	-----------------



**Tabela 3: Continuação**



Nestas imagens, observamos que inerente ao grau de severidade da doença, nitidamente há destruição da condição bucal do paciente, seja por conta das extrações

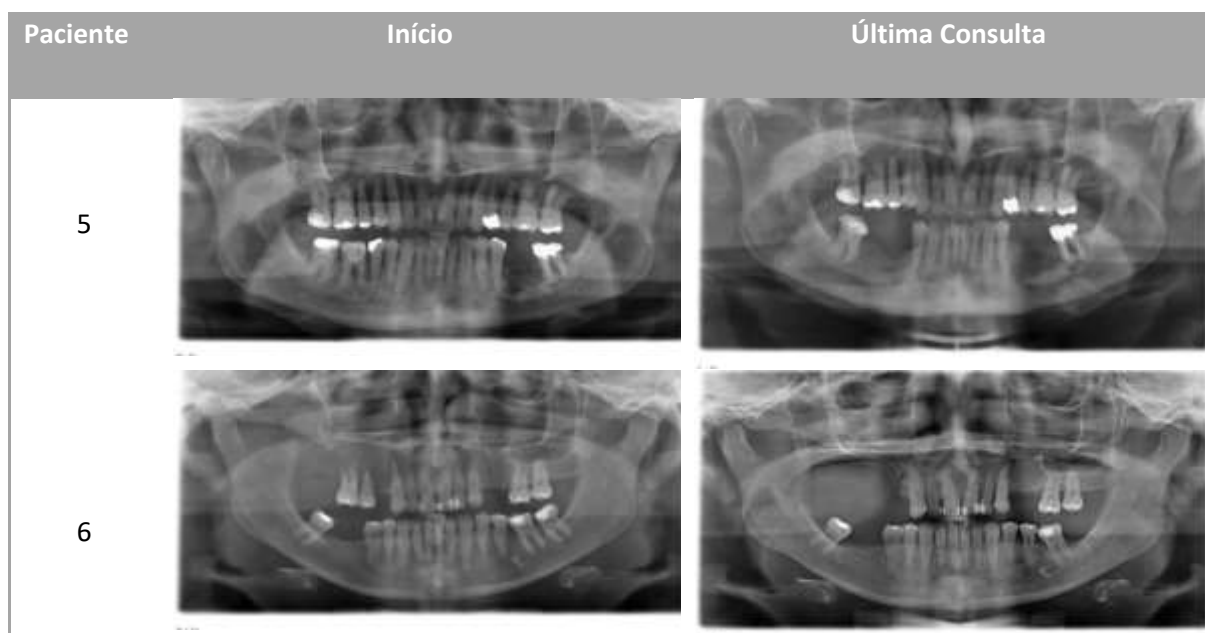
decorrentes das cáries (de radiação ou não) ou pelo ciclo de evolução da necrose óssea. Também é notável que o perfil decadente de saúde bucal destes doentes, acaba se intensificando após um tratamento de uma doença maligna, que para a maioria dos casos, se torna o estopim para o desenvolvimento da necrose óssea.

Quando levamos em conta destruições ósseas mais extensas ou refratárias, o resultado obtido apenas com o uso das drogas não se mostrou muito eficaz em nosso cotidiano, como observado de forma mais expressiva na evolução clínica dos pacientes três e quatro, sendo também descrito por Martos-Fernandéz et al. em uma revisão sistemática publicada em 2018.

Dessa forma, é notório que os casos severos nos deixam sem muitos caminhos a seguir, refletindo diretamente na perspectiva de “esperança” do paciente, sendo que a cirurgia radical acaba sendo o meio disponível para tentar frear a doença e fornecer alguma qualidade de vida ao doente<sup>10</sup>.

A tabela IV listada abaixo compara as radiografias panorâmicas dos pacientes cinco e seis.

***Tabela 4: comparação radiográfica entre a primeira e última radiografia panorâmica dos pacientes 5 e 6***



Essa tabela mostra a importância do controle radiográfico dos pacientes, pois exemplifica dois casos que se encontravam no estágio I de Epstein e que foram submetidos ao protocolo, sendo que clinicamente, o paciente 5 mostrou completa resolução da lesão, mas na radiografia, há clara remodelação óssea, porém, muito



discreta. Já no paciente 6, ocorre um processo inverso: a melhora clínica é muito mais tímida quando comparada ao processo de neoformação óssea. Vale pontuar que em ambos os casos, em algum momento os pacientes tiveram quadros de dor, mesmo com a exposição óssea discreta.

Em conclusão, as revisões mais recentes têm demonstrado<sup>11</sup>, assim como nossa experiência até o momento, que o protocolo tem funcionado de forma bastante satisfatória no manejo da ORN e MRONJ, impedindo sua progressão e se mostrando como um tratamento eficaz, de baixo custo e amplamente aceito pelos pacientes. Todavia, devido ao tratamento necessitar de vários meses na grande parcela dos casos, isso pode levar ao desencorajamento dos pacientes, muitas vezes em decorrência da lentidão dos resultados. Além disso, é necessário que mais estudos sejam feitos, principalmente os multicêntricos, visando validar de forma definitiva o protocolo de forma a ser amplamente aceito e empregado em todos os serviços mundo afora.

## REFERÊNCIAS

- 1) Organização Mundial da Saúde (OMS). International Agency For Reserch on Cancer (IARC), 2022 [acesso 2022 set 20]. Disponível em <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/1-Lip-oral-cavity-fact-sheet.pdf>.
- 2) Patel S, Patel N, Sassoon I, Patel V. The use of pentoxifylline, tocopherol and clodronate in the management of osteoradionecrosis of the jaws. *Radiotherapy and Oncology*. 2021; 156: 209-16.
- 3) Delanian S, Lefaix JL. Complete healing of severe osteoradionecrosis with treatment combining pentoxifylline, tocopherol and clodronate. *Britishi Journal of Radiology*. 2002; 75:467-469.
- 4) Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxilofacial Surgery*. 1983; 41:283-288.
- 5) Madrid C, Abarca M, Bouferrache K. Osteoradionecrosis: an update. *Oral Oncology*. 2010; 46:471-474.
- 6) Martos-Fernández M, Saez-Barba M, López-López J, Estrugo-Devesa A, Balibrea-del-Castillo JM, Bescós-Atín C. Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: a systematic review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2018; 125(5): 431-39.
- 7) Carvalho DDA, Bezerra RV, Santos MVCR., Gonçalves ES, Araújo Filho JCWPD, Rocha JF. Prevenção e manejo terapêutico da osteoradionecrose dos maxilares: revisão de literatura. *Rev. Odontol. Araçatuba*. 2019; 40: 38-44.
- 8) Jacobson AS, Buchbinder D, Hu K, Urken ML. Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Oral Oncology*. 2010; 46:795-801.
- 9) Antonio JR, Shamji O, Kolokythas A. Osteoradionecrosis: a review of pathophysiology, prevention and pharmacologic management using pentoxifylline,  $\alpha$ -tocopherol, and clodronate. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2017; 125 (5): 464-71.
- 10) Dissard A, Dang NP, Barthelemy I, Delbet C, Puechmaille M, Depeyre A, Pereira B et al. Efficacy of pentoxifylline-tocopherol-clodronate in mandibular osteoradionecrosis. *Laryngoscope*. 2020; 130(11):559-66.
- 11) David EF, Ribeiro CV, Macedo DR, Florentino ACA, Guedes CCFV. Manejo terapêutico e preventivo da osteoradionecrose: revisão integrativa da literatura. *Revista Brasileira de Odontologia*. 2016; 73(2): 150-6.

## Monografia Fabio

### RELATÓRIO DE ORIGINALIDADE

**1** %  
ÍNDICE DE  
SEMELHANÇA

**1** %  
FONTES DA INTERNET

**0** %  
PUBLICAÇÕES

**0** %  
DOCUMENTOS DOS  
ALUNOS

### FONTES PRIMÁRIAS

**1** [www.grafiati.com](http://www.grafiati.com) <**1** %  
Fonte da Internet

**2** [br.reuters.com](http://br.reuters.com) <**1** %  
Fonte da Internet

Excluir citações

Desligado

Excluir  
correspondências

Desligado

Excluir bibliografia

Em