



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MORFOFUNCIONAIS
MESTRADO EM CIÊNCIAS MORFOFUNCIONAIS

BRUNO SOUSA PINTO FERREIRA

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO PENTOXIFILINA E TOCOFEROL EM
MODELO DE OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDO PELA
ADMINISTRAÇÃO DE ÁCIDO ZOLEDRÔNICO EM RATOS**

FORTALEZA

2021

BRUNO SOUSA PINTO FERREIRA

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO PENTOXIFILINA E TOCOFEROL EM
MODELO DE OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDO PELA
ADMINISTRAÇÃO DE ÁCIDO ZOLEDRÔNICO EM RATOS**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico em Ciências Morfofuncionais, do Departamento de Morfologia, da Faculdade de Medicina, na Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Morfofuncionais.

Área de Concentração: Morfofisiologia Óssea e articular.

Orientadora: Profa. Dra. Delane Viana Gondim

FORTALEZA

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

F439a Ferreira, Bruno Sousa Pinto.

Avaliação da associação pentoxifilina e tocoferol em modelo de osteonecrose dos maxilares induzido pela administração de ácido zoledrônico em ratos / Bruno Sousa Pinto Ferreira. – 2021.
22 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais, Fortaleza, 2021.

Orientação: Prof. Delane Viana Gondim.

1. Osteonecrose . 2. Difosfonatos. 3. Ácido Zoledrônico . 4. Pentoxifilina . 5. Tocoferóis. I. Título.
CDD 611

BRUNO SOUSA PINTO FERREIRA

**AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO PENTOXIFILINA E TOCOFEROL EM
MODELO DE OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDO PELA
ADMINISTRAÇÃO DE ÁCIDO ZOLEDRÔNICO EM RATOS**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado Acadêmico em Ciências Morfofuncionais, do Departamento de Medicina Clínica, na Faculdade de Medicina, na Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Morfofuncionais.

Aprovação em: 20/01/2021

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Delane Viana Gondim (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará - UFC

Dra. Anamaria Falcão Pereira
Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Mário Roberto Pontes Lisboa
Centro Universitário Christus - Unichristus

Dedico este trabalho à essas pessoas especiais:

Meus amados pais, **Valdemiro Vicente** e **Maria Fátima** pelas oportunidades de vida, amor, carinho incondicional e realização, pelo exemplo, pelo incentivo e por admiração.

À minha amada irmã, **Thais Sousa** pelo incentivo e amor de sempre.

À minha eterna e amada esposa, **Jéssica Araújo** pelo companheirismo, compreensão, amor, incentivo e por entender as ausências neste momento de estudo.

À meus amados avós (in memoriam): **Vó Laís Pinto, Vô Barnabé Felix, Vó Odote Linhares, Vô Joaquim Martins, Vó Francineuda Andrade e Vô Maurício Barrocas.**

Cada um deles enfrentaram enormes dificuldades na vida, mas foram vitoriosos, pois deixaram para mim e outros tantos netos exemplos de fé, trabalho, superação e honestidade. Onde estiverem:
Obrigado!!! Amo vocês!!!

AGRADECIMENTOS

Este é o momento que me traz à memória palavras inesquecíveis e momentos insubstituíveis. Esta dissertação de mestrado não poderia chegar a bom porto sem o precioso apoio de várias pessoas. E, nele, agradeço:

Agradeço, primeiramente, a **Deus** por me guiar e dar forças para sempre seguir em frente em todos os momentos da minha vida e por me surpreender, de maneira primorosa e indizível, em todo o percurso, com sua fidelidade.

À minha orientadora, **Profa. Delane Viana Gondim**, por me ajudar a transformar meus momentos de insegurança em momentos de crescimento e fortalecimento pessoal, por me ensinar a buscar e a realizar, sem medo, meus planos, pelo apoio e pelo incentivo durante todo o meu percurso acadêmico.

Ao meu amigo e eterno **Prof. Wagner Freire**, pelo incentivo em enveredar na vida acadêmica desde a minha graduação e o aprendizado de sempre.

À **Profa. Karuza Maria Alves Pereira**, pela valiosa contribuição e discussão na análise histológica.

Ao **Prof. Mário Roberto Pontes Lisboa**, pelas valiosas e preciosas contribuições para esta pesquisa, e pela gentileza em aceitar participar de todas as bancas examinadoras deste trabalho.

À **Dra. Anamaria Falcão Pereira**, pelas valiosas e preciosas contribuições para esta pesquisa, e pela gentileza em aceitar participar de todas as bancas examinadoras deste trabalho.

Aos meus grandes amigos e apoiadores que esse trabalho desse certo, desde projeto aos experimentos, **Jonas Gusmão, Luana Gaudêncio e Khetyma Moreira**. Meu muito obrigado pela dedicação de sempre e por terem se disponibilizado em ajudar na condução dos meus experimentos, sem vocês não teríamos esses importantes resultados. Vocês foram essenciais.

Aos alunos de iniciação científica, **Lara Lucena, Naiara Ferreira, Edson Almeida, Suelen Kéfila, Mariane Gomes, Lucas Gabriel e Thays Allane**, que se disponibilizaram em ajudar na condução dos meus experimentos, sem vocês não teríamos esses importantes resultados, meu muito obrigado pela dedicação, empenho e por terem disponibilizado o tempo de vocês.

À amiga doutoranda **Jéssica Castro**, dedicada e competente, assim como todos da **Farmácia Escola da UFC** envolvidos no desenvolvimento das medicações desse estudo, meu muito obrigado.

Ao meu amigo **Khalil Fernandes**, pelo apoio, empenho e dedicação na análise das lâminas histológica, meu muito obrigado.

À veterinária **Gabriela Farias**, e a todos os funcionários do Biotério do DFF, pelo apoio e acolhida nesta pesquisa.

Ao amigo **Howard Lopes**, meus sinceros agradecimentos por sua cooperação na análise estatística do nosso trabalho.

Aos técnicos do laboratório, **Alceu, Júnior e Flávia**, pelos serviços prestados com competência e destreza, enriquecendo esta tese com o trabalho impecável na confecção das lâminas.

Aos amigos **Helson Freitas, Carlos Roberto e Alceu Machado** pela amizade, apoio, compreensão. Meus sinceros agradecimentos.

Aos amigos da pós graduação, **Luane Macêdo** pelo apoio na pesquisa e apresentação à profa. Delane, **Fátima Regina, Vanessa Costa, Josy, Gisele Barreto, Diego Thiers e Lorena Vieira** pela companhia, torcida e vontade de compartilhar os ensinamentos.

À secretária do PCMF, **Laísa**, por sempre nos orientar e esclarecer as dúvidas referentes à parte burocrática do curso.

À **Universidade Federal do Ceará (UFC)** e a todos os professores que fizeram parte da minha vida acadêmica, pela formação e conhecimentos construídos.

À **FUNCAP**, pelo auxílio financeiro às pesquisas.

A todos os amigos e familiares que torceram por mim e pelo meu sucesso. Sem vocês ao meu lado a conclusão desse trabalho não seria viável. A caminhada é longa e a jornada árdua, mas com fé e perseverança venci e vencerei todos os desafios, sempre com vocês. A todos que de alguma forma colaboraram para a realização deste trabalho tanto intelectual quanto tecnicamente, meu muito obrigado.

Muito obrigado a todos !!!

“ Não sabendo que era impossível, foi lá e fez ”
Jean Cocteau

RESUMO

A osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (OMB) é uma condição dolorosa, debilitante, resultando em ulceração da mucosa e necrose óssea, e que ainda não apresenta um tratamento estabelecido. Esse trabalho avaliou o efeito da associação dos fármacos pentoxifilina e tocoferol na OMB na mandíbula de ratos. Para isso, 35 ratos Wistar (180-200g) foram divididos em 5 grupos no protocolo experimental 1: Controle (C), Ácido Zoledrônico + Exodontia (AZ+EX), Ácido Zoledrônico + Exodontia + Pentoxifilina (AZ+EX+P), Ácido Zoledrônico + Exodontia + Tocoferol (AZ+EX+T) e Ácido Zoledrônico + Exodontia + Pentoxifilina + Tocoferol (AZ+EX+PT), onde os animais com OMB foram pré-tratados com pentoxifilina (15 mg/kg/dia; i.p) ou tocoferol (5,5 mg/kg/dia, i.p) ou associação das duas drogas (15 mg/kg/dia de Pentoxifilina + 5,5 mg/kg/dia de Tocoferol, i.p) até 2 h antes da exodontia do primeiro molar inferior esquerdo (1MIE). No segundo protocolo experimental, 28 animais foram divididos em 4 grupos: C, AZ+EX, AZ+EX+PT Profilático (pré-tratamento com PT) e AZ+EX+PT Terapêutico (pós-tratamento com PT). A OMB foi induzida através da administração de AZ (0,2 mg/kg, e.v) nos dias 0, 7, 14 e 49. No 42º dia, foi realizada exodontia do 1MIE. O grupo pós-tratado recebeu diariamente PT a partir do dia 43 até o final do período experimental. Os animais foram eutanasiados no dia 70. Foram realizadas análises histopatológicas das mandíbulas, fígado e rim. Foram também realizadas dosagem sérica de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e análise do estresse oxidativo dos fármacos nos tecidos hepático e renal. Na análise histopatológica, os animais pré-tratados com PT apresentaram significativa melhora na condição óssea no sítio de exodontia quando comparado ao grupo com OMB ($p < 0.05$), entretanto na comparação da associação dos fármacos no pré e no pós-tratamento, o grupo de animais que recebeu PT após exodontia do 1MIE apresentou significativo aumento do número de osteócitos viáveis e redução do número de lacunas vazias ($p < 0.05$). No pré-tratamento, o grupo de animais que recebeu somente tocoferol apresentou maiores níveis de fosfatase alcalina e os grupos que receberam pentoxifilina apresentaram maiores níveis de fósforo sérico quando comparados ao grupo não tratado ($p < 0.05$). Os grupos pré-tratados apresentaram redução de ALT sanguíneo quando comparados ao grupo não tratado ($p < 0.05$). A associação da PT em animais com OMB apresentou significativa redução das enzimas hepáticas ALT quando comparados ao grupo AZ+EX ($p < 0.05$), enquanto os níveis de AST foram significativamente diferentes somente no grupo terapêutico (AZ+EX+PT Terapêutico). A administração de PT, tanto no pré quanto no pós-tratamento, reduziu significativamente os níveis de malondialdeído hepático quando comparado ao grupo com OMB ($p < 0.05$). Nossos resultados sugerem que a associação dos fármacos pentoxifilina e tocoferol melhora a condição óssea no local do sítio da exodontia e não apresenta toxicidade sistêmica em ratos com OMB.

Palavras-chave: Osteonecrose; Osteoquimionecrose, Bifosfonatos, Ácido Zoledrônico, Pentoxifilina e Tocoferol.

ABSTRACT

Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws (ONJ) is a painful and debilitating condition, resulting in mucosal ulceration and bone necrosis, which has not yet been established. In this work was evaluated the effect of the association of the drugs pentoxifylline and tocopherol on ONJ in the mandible of rats. For this, 35 Wistar rats (180-200g) were divided into 5 groups in experimental protocol 1: Control (C), Zoledronic acid + Extraction (AZ + EX), Zoledronic acid + Extraction + Pentoxifylline (AZ + EX + P), Zoledronic acid + Exodontia + Tocopherol (AZ + EX + T) and Zoledronic acid + Exodontia + Pentoxifylline + Tocopherol (AZ + EX + PT), animals with ONJ were pre-treated with pentoxifylline (15 mg / kg / day; ip) or tocopherol (5.5 mg / kg / day, ip) or with two drug combination (15 mg / kg / day of Pentoxifylline + 5.5 mg / kg / day of Tocopherol, ip) 2h before extraction of the first molar bottom left (1MIE). In the second experimental protocol, 28 animals were divided into 4 groups: C, AZ + EX, AZ + EX + Prophylactic PT (pre-treatment with PT) and AZ + EX + PT Therapeutic (post-treatment with PT). ONJ was induced through the administration of AZ (0.2 mg / kg, e.v) on days 0, 7, 14 and 49. On the 42nd day, 1MIE extraction was performed. The post-treated group received PT daily from day 43 until the end of the experimental period. The animals were euthanized on day 70. Histopathological analyzes of the mandibles, liver and kidney were performed. Serum calcium (Ca), phosphorus (P), alkaline phosphatase (FAO), AST, ALT and analysis of the oxidative stress of drugs in the hepatic and renal tissues were also performed. In the histopathological analysis, animals pretreated with PT showed a significant improvement in bone condition at the tooth extraction site when compared to the group with ONJ ($p < 0.05$), however when comparing the association of drugs in the pre and post-treatment, the group of animals that received PT after 1MIE extraction showed a significant increase in the number of viable osteocytes and a reduction in the number of empty gaps ($p < 0.05$). In the pre-treatment, the group of animals that received only tocopherol had higher levels of FAO and the groups that received pentoxifylline had higher levels of serum P when compared to the group with ONJ ($p < 0.05$). The pretreated groups showed a reduction in blood ALT when compared to the group with ONJ ($p < 0.05$). The association of PT in animals with ONJ showed a significant reduction in liver enzymes ALT when compared to the AZ + EX group ($p < 0.05$), while the AST levels were significantly different only in the therapeutic group (AZ + EX + Therapeutic PT). The administration of PT, both before and after treatment, significantly reduced the levels of hepatic malondialdehyde when compared to the group with ONJ ($p < 0.05$). Our results suggest that the association of the drugs pentoxifylline and tocopherol improves bone condition at the site of the tooth extraction site and does not present systemic toxicity in rats with ONJ.

Keywords: Osteonecrosis; Osteoquimionecrosis, Bisphosphonates, Zoledronic Acid, Pentoxifylline, Tocopherol.

SUMÁRIO

RESUMO	8
ABSTRACT	9
1- INTRODUÇÃO	11
2- OBJETIVOS	14
2.1- Objetivo geral	14
2.2- Objetivos Específicos	14
3- DESENVOLVIMENTO	15
CONCLUSÕES GERAIS	16
REFERÊNCIAS	17
ANEXO A	20

1 INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos (OMRM) é definida pela exposição do osso necrótico, fato este dependente ao uso prévio de medicações que apresentam ações antirreabsortivas ou antiangiogênicas (RUGGIERO et al., 2014).

A possibilidade de osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (OMB) em pacientes expostos a bifosfonatos (BPs) nitrogenados foi descrita pela primeira vez em 2003 (MARX, 2003). Os BPs são uma classe de medicamentos que impedem a perda de massa óssea através da inibição da diferenciação e ativação, bem como pela indução da apoptose dos osteoclastos. A terapia com BPs tem sido frequentemente utilizada no tratamento de doenças ósseas metabólicas, no tratamento de hipercalcemia relacionada com mieloma múltiplo, câncer de próstata e câncer de mama, bem como no controle de metástases ósseas, reduzindo a dor e o risco de fraturas patológicas em pacientes oncológicos (KUHNT et al., 2016).

Embora o mecanismo de ação dos BPs ainda seja insuficientemente compreendido, há relatos sobre seu efeito antiangiogênico (KUMAR et al., 2014). A angiogênese constitui resposta ao aumento da massa tecidual, ou a alterações na tensão de oxigênio, ou ambas, sendo que o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) aumenta com a hipóxia. A redução da proliferação e aumento da apoptose de células endoteliais foram observados em ratos sob ação dos BPs, o que sugere que estes inibam a angiogênese (FLIEFEL et al., 2015).

Os recentes avanços na compreensão da patogênese da OMB resultaram na adoção de novas estratégias terapêuticas para melhorar a cicatrização de tecido como oxigenoterapia hiperbárica, antibioticoterapia, laser de baixa potência, ozonioterapia, debridamento ósseo e cirurgia, e mais recentemente, está sendo usado clinicamente a administração de pentoxifilina e tocoferol (BATINJAN et al., 2014; FAN et al., 2014; RIBEIRO et al., 2018).

A incidência de OMB é de 4,3%, e o risco é significativamente maior em pacientes que recebem BPs intravenosos, em comparação aos pacientes que os recebem por via oral (VAN POZNAK et al, 2020). Pacientes com câncer recebendo BPs intravenosos apresentaram de 2,7 a 4,2 vezes mais chances de desenvolver OMB quando comparados a pacientes com câncer que não recebiam BPs (RUGGIERO et al., 2009). Pacientes oncológicos tratados com BPs submetidos a procedimentos cirúrgicos dentoalveolares têm de 5 a 21 vezes mais chance de desenvolver OMB que pacientes que não sofrem intervenção cirúrgica dentoalveolar (OWOSHO et al., 2016).

As lesões presentes na OMB são caracterizadas pela exposição óssea, com presença de osso necrótico, dor e secreção purulenta, e um dos seguintes parâmetros: fratura patológica e/ou fístula extraoral (LOPES et al., 2015). O maior acometimento da osteonecrose é na região de mandíbula devido à alta densidade óssea e menor vascularização desse osso (ROTHWELL et al., 1987). Há uma maior prevalência da OMB na mandíbula (68,1%) quando comparado a maxila (27,7%). Quanto a região de acometimento, 65,5% dos casos ocorrem na região posterior de mandíbula e 22,7% na região posterior de maxila (ALTAY et al., 2018; MARX et al., 2005).

Em estudo com 119 pacientes, 25,2% dos casos a OMB apareceu espontaneamente, contudo, em 37,8% dos casos o fator desencadeante foi procedimento de exodontia de uma ou mais unidades dentárias, em 28,6% foi relacionado com periodontite, em 11,2% associado à cirurgia periodontal e em 3,4% a colocação de implantes dentários e cirurgias de canal radicular 0,8% (MARX et al., 2005).

O tratamento da OMB é um desafio para os profissionais de saúde. A eficiência do tratamento médico, cirúrgico, ou a combinação destes com tratamentos de suporte, não foram claramente demonstrados na literatura tornando seu tratamento ainda mais controverso (RIBEIRO et al., 2018). Nenhum padrão definitivo de cuidado foi ainda estabelecido para OMB e o manejo dos pacientes nessa condição objetiva a melhora da qualidade de vida, o controle da dor e infecção, a prevenção do desenvolvimento de novas lesões, controle da progressão da doença e promoção de uma completa cicatrização (RIBEIRO et al., 2018).

A pentoxifilina é um derivado da metilxantina tri-substituída que age sobre a viscosidade sanguínea. Este tipo de fármaco possui um fator antitumoral que aumenta a flexibilidade dos eritrócitos, causa vasodilatação periférica, inibe a proliferação de fibroblastos da derme humana e reações inflamatórias, e aumenta a atividade da colagenase, causando uma melhora no fluxo sanguíneo e diminuição da sua viscosidade, consequentemente, aumentando o fluxo e a oxigenação na microcirculação (BRENNAN et al., 2017). Além disso, a pentoxifilina tem efeito anti-fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF- α), inibindo fibroblastos dérmicos, e uma redução na duração de necrose dos tecidos moles foi relatada quando associadas a lesões por osteoradionecrose (MCGURK et al., 2017).

O tocoferol, por sua vez, é um composto químico orgânico que consiste em vários fenóis metilados. Esses fármacos são antioxidantes solúveis em gordura que agem limpando as espécies reativas de oxigênio geradas durante o estresse oxidativo produzidos pelas enzimas

endógenas, protegendo as membranas celulares contra a peroxidação lipídica promovendo a cicatrização normal de tecido endotelial lesado (WILLIAMS et al., 2015; CURI et al., 2016).

Os mecanismos de ação do tocoferol são responsáveis pela diminuição da inflamação e fibrose tecidual, além de estimular a cicatrização e ser um potente captador de radicais livres, podendo assim, reduzir os seus danos na necrose dos tecidos. Desse modo, estudos clínicos vêm sendo relatado que o tocoferol melhora também a função endotelial em pacientes com hipercolesterolemia ou arteroesclerose avançada (HAYASHI et al, 2015).

Pantel e colaboradores (2016) utilizando a pentoxifilina e tocoferol em sessenta e quatro pacientes com OMB, observaram uma diminuição na área da exposição óssea, sendo acompanhados por cerca de 08 meses. Os autores demonstraram que a terapia com essas drogas pode representar uma alternativa terapêutica para controle da OMB.

Rivero e colaboradores (2017) observaram que a combinação pentoxifilina-tocoferol diminui a fibrose superficial induzida pela osteoradionecrose. A segurança e a eficácia do tratamento foram avaliadas através de exame clínico intraoral, e avaliação de alimentação, peso e consumo de analgésicos. O protocolo alcançou regressão clínica e radiológica das lesões com redução das indicações para cirurgia de grande porte.

Magremanne e Reychler (2014) apresentaram um caso de desenvolvimento osteonecrose após três infusões de ácido zoledrônico anual para tratamento de osteoporose induzida por corticosteroides. A situação foi controlada com sucesso através do tratamento conservador a base de pentoxifilina e tocoferol de uso oral.

Desse modo, estudos clínicos vêm demonstrando resultados promissores com o uso combinado dessas duas drogas, entretanto ainda não há relatos na literatura sobre ação dessas drogas nas alterações morfológicas do tecido ósseo, nem sobre a toxicidade sistêmica resultante da administração combinada das mesmas.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar o efeito preventivo e terapêutico da associação de dois fármacos, pentoxifilina e tocoferol, no estabelecimento da quimionecrose do osso mandibular induzida por ácido zoledrônico em mandíbula de ratos.

2.2 Objetivos Específicos

- Realizar análise do metabolismo ósseo através:
 - Da presença de infiltrado inflamatório; presença de tecido osteóide e de osteoclastos apoptóticos; contagem de lacunas vazias, osteócitos viáveis, em ratos submetidos à OMB tratados com pentoxifilina e/ou tocoferol.
- Análise funcional do tecido ósseo através das dosagens séricas de Fosfatase Alcalina Óssea (FAO), Cálcio (Ca) e Fósforo (P).
- Análise histopatológica do tecido hepático e renal.
- Análise da toxicidade hepática através das dosagens enzimáticas de Aspartato aminotransferase (AST) e Alanina aminotransferase (ALT) em ratos submetidos à osteoquimionecrose tratados com pentoxifilina e/ou tocoferol.
- Avaliar os efeitos de estresse oxidativo dos fármacos: pentoxifilina e tocoferol, através da Glutathiona Reduzida (GSH) e Malondialdeído (MDA), nos órgãos (rim e fígado), em ratos submetidos à osteoquimionecrose tratados.

3 DESENVOLVIMENTO

Por se tratar de pesquisa envolvendo animais, o projeto de pesquisa referente a esta dissertação foi submetido à apreciação da Comissão de Ética no Uso de Animal (CEUA) da Universidade Federal do Ceará, tendo sido aprovado sob número de protocolo 47/17 (Anexo A).

Esta dissertação de Mestrado baseia-se no Artigo 37º do Regimento Interno do Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais da Universidade Federal do Ceará, que regulamenta o formato alternativo para dissertações de Mestrado e teses de Doutorado. Este capítulo consta de uma cópia do artigo científico de autoria do candidato, redigido de acordo com as normas da revista científica escolhida para publicação no *International Journal of Oral Science*, Fator de Impacto: 3.049 (Anexo B).

4 CONCLUSÕES GERAIS

A associação da pentoxifilina e tocoferol no modelo experimental de OMB induzida pela administração crônica de ácido zoledrônico atua melhorando a condição óssea no sítio da exodontia, mantendo os níveis séricos de fosfatase alcalina, fósforo e cálcio; reduzindo MDA hepático e mantendo os níveis de GSH hepático e renal. Além de não promover a toxicidade hepática e renal.

5 REFERÊNCIAS

ALTAY, M.A; RADU, A.D; PACK, S.E.*et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaw: an institution's experience. **Cranio**, 1–9, (Epub ahead of print), 2018

BRENNAN, P.A; LYONS, A.J Pentoxifylline – a review of its use in osteoradionecrosis. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery** 55, 230–234, 2017.

BATINJAN, Goran et al. The use of ozone in the prevention of osteoradionecrosis of the jaw. **Saudi medical journal**, v. 35, n. 10, p. 1260, 2014.

CURI, M.M et al. Histopathologic and Histomorphometric Analysis of Irradiation Injury in Bone and the Surrounding Soft Tissues of the Jaws. **J Oral Maxillofac Surg** 74:190-199, 2016.

FAN, Huan et al. New approach for the treatment of osteoradionecrosis with pentoxifylline and tocopherol. **Biomaterials research**, v. 18, n. 1, p. 1, 2014.

FLIEFEL R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. **Int J Oral Maxillofac Surg**;44(5):568-585, 2015.

HAYASHI M, PELLECCER M, CHUNG E, et al., The efficacy of pentoxifylline/tocopherol combination in the treatment of osteoradionecrosis. **Spec Care Dentist**. 35(6):268-71, 2015.

KUHNT, Thomas et al. Potential risk factors for jaw osteoradionecrosis after radiotherapy for head and neck cancer. **Radiation Oncology**, v. 11, n. 1, p. 101, 2016.

KUMAR V, Sinha RK. Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw: An Update. **Journal of maxillofacial and oral surgery**,Dec;13(4):386-93, 2014.

LOPES, R.N et al. Surgical Therapy for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Six-Year Experience of a Single Institution. **J Oral Maxillofac Surg** 73:1288-1295, 2015.

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

MARX R.E., SAWATARI Y, FORTIN M. et al., Bisphosphonate induced exposed bone osteonecrosis of the jaw: Risk factors. Recognition, prevention and treatment. **J Oral Maxillofac Surg** 63:1567, 2005.

MCGURK M. et al. Use of pentoxifylline and tocopherol in the management of osteoradionecrosis. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 54, n. 3, p. 342-345, 2016.

OLIVEIRA MA, MARTINS FM, ASAHI DA et al., Osteonecrose induzida por bisfosfonatos: relato de caso clínico e protocolo de atendimento. **Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo.** 59(1):438, 2014.

OWOSHO AA, ESTILO CL, HURYN JM, et al., Pentoxifylline and tocopherol in the management of cancer patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: an observational retrospective study of initial case series. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.** Oct;122(4):455-9, 2016.

PATEL, Vinod et al. Prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol in patients who require dental extractions after radiotherapy for cancer of the head and neck. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 54, n. 5, p. 547-550, 2016.

RIBEIRO,G.H,ChrunES,DutraKL,DanielFI,GrandoLJ.Osteonecrosisofthejaws:areviewand updateinetiology and treatment. **Braz J Otorhinolaryngol;** 84:102-8, 2018.

RIVERO JA, Shamji O, Kolokythas A. Osteoradionecrosis: a review of pathophysiology, prevention and pharmacologic management using pentoxifylline, α -tocopherol, and clodronate. **Oral Surg Oral Med Oral Oral Radiol;** 124:464-71, 2017.

ROTHWELL BR. Prevention and treatment of the orofacial complications of radiotherapy. **J Am Dent Assoc.** Mar;114(3):316-22, 1987.

RUGGIERO SL, DODSON TB, ASSAEL LA et al., American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. **J Oral Maxillofac Surg.** May;67(5 Suppl):2-12, 2009.

RUGGIERO S et al., Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. **J Oncol** 2:7-14, 2014.

VAN POZNAK, C.H; UNGER, J.M; DARKE, A.K, et al. Association of Osteonecrosis of the Jaw With Zoledronic Acid Treatment for Bone Metastases in Patients With Cancer. **JAMA Oncol.** Published online December 17, 2020.

WILLIAMS, B.W et al. Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw **Oral Maxillofacial Surg Clin N Am** 27,517–525, 2015.

Anexo A: Certificado de aprovação na Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal do Ceará (UFC)



Universidade Federal do Ceará
 Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA
 Rua: Coronel Nunes de Melo, 1127 Rodolfo Teófilo
 Cep: 60430970 Fortaleza – CE

CERTIFICADO

Certificamos que o projeto intitulado "AVALIAÇÃO HISTOMORFOMÉTRICA DO EFEITO DA PENTOXIFILINA E TOCOFEROL NA QUIMIONECROSE INDUZIDA POR ÁCIDO ZOLEDRÔNICO EM MANDÍBULAS DE RATOS", protocolo 47/17, sob responsabilidade de Profa. Dra. Delane Viana Gondim, que envolve a produção, manutenção e/ou utilização, pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica, para fins de pesquisa científica encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de nº 8 de outubro de 2008, do Decreto 6899 de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) e foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA – UFC) da Universidade Federal do Ceará, em reunião em 27 de junho de 2017.

Vigência do projeto	29/06/2017 à 28/12/2018
Espécie/Linhagem	Rato Wistar
Nº de Animais	64
Peso	200 g
Sexo	Macho
Origem	Biotério Central da UFC

Alexandre Havt Bindá

Fortaleza, 29 de junho de 2017

Prof. Dr. Alexandre Havt Bindá
 Coordenador do CEUA UFC

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
ALEXANDRE HAVT BINDÁ
 COORDENADOR DA COMISSÃO DE ÉTICA E DO USO COM
 ANIMAIS - CEUA/UFC - MATRÍCULA DAPE: 169962