

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o
texto completo desta tese será
disponibilizado somente a partir de
23/09/2025.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Julio Cesar Sánchez Puetate

**Avaliação da superfície hidrofílica na osseointegração e do protocolo PenTo
(Pentoxifilina + α -Tocoferol) na progressão da periodontite induzida: estudo pré-clínico
em ratos tratados com bisfosfonatos**

Araraquara

2023



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Julio Cesar Sánchez Puetate

**Avaliação da superfície hidrofílica na osseointegração e do protocolo PenTo
(Pentoxifilina + α -Tocoferol) na progressão da periodontite induzida: estudo pré-clínico
em ratos tratados com bisfosfonatos**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista
(Unesp), Faculdade de Odontologia de Araraquara
para obtenção do título de Doutor em Odontologia,
na Área de concentração em Periodontia.

Orientadora: Profa. Dra. Rosemary Adriana
Chierici Marcantonio

Araraquara

2023

S211a	Sánchez-Puetate, Julio Cesar Avaliação da superfície hidrofílica na osseointegração e do protocolo PenTo (Pentoxifilina + -Tocoferol) na progressão da periodontite induzida: estudo pré-clínico em ratos tratados com bisfosfonatos / Julio Cesar Sánchez-Puetate. -- Araraquara, 2023 83 p. : il., tabs., fotos Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara Orientadora: Rosemary Adriana Chierici Marcantonio 1. Difosfonatos. 2. Osseointegração. 3. Periodontite. 4. Pentoxifilina. 5. alfa-Tocoferol. I. Título.
-------	--

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Odontologia, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Julio Cesar Sánchez Puetate

**Avaliação da superfície hidrofílica na osseointegração e do protocolo PenTo
(Pentoxifilina + α -Tocoferol) na progressão da periodontite induzida: estudo pré-clínico
em ratos tratados com bisfosfonatos**

Comissão Julgadora

Tese para obtenção do grau de Doutor em Odontologia

Presidente e orientadora: Profa. Dra. Rosemary Adriana Chierici Marcantonio

2o Examinador: Prof. Dr. Joni Augusto Cirelli

3o Examinadora: Profa. Dra. Suzane Pigossi

4o Examinador: Prof. Dr. Nicolau Conte Neto

Araraquara, 23 de setembro de 2023.

DADOS CURRICULARES

Julio Cesar Sánchez Puetate

NASCIMENTO	02 de Maio de 1990 – Quito – Equador
FILIAÇÃO	Rosa de las Nieves Puetate Llerena Julio César Sánchez Zambrano
2008-2013	Graduação em Odontologia Universidad Central del Ecuador - Equador
2015-2017	Especialização em Periodontia Universidad San Francisco de Quito - Equador
2017-2019	Especialização em Implantodontia Fundação Araraquarense de Ensino e Pesquisa em Odontologia. Faculdade Herrero
2018-2020	Curso de Pós-Graduação em Odontologia, Área de Concentração em Periodontia – Nível Mestrado Faculdade de Odontologia de Araraquara (FOAr) Universidade Estadual Paulista (UNESP)
2020-Atual	Curso de Pós-Graduação em Odontologia, Área de Concentração em Periodontia – Nível Doutorado Faculdade de Odontologia de Araraquara (FOAr) Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Aos meus Pais, Rosita e Julio
que iluminam meu caminho com o coração cheio de amor e paciência, pela compreensão, por
aceitarem e apoiarem a minha escolha nesta longa jornada, não há palavras suficientes para
descrever todo o amor e admiração que sinto por vocês, muito obrigado por sonharem
comigo.

Aos meus irmãos, Cristian e Berenice
pelo suporte incondicional, vocês sempre serão parte das minhas conquistas.

Aos meus sobrinhos, Renata e Joaquin
que me inspiram com a ingenuidade de seus sorrisos, vocês são a minha grande inspiração.

Às minhas avós, Dioselina e Gloria.

Ao meu avô, Cristobal (*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

À minha família, por compreenderem a minha ausência para poder alcançar este sonho.

À minha querida e admirada orientadora, Profa. Dra. Rosemary Adriana Chierici Marcantonio, pela confiança e suporte durante todas as fases dessa pesquisa. Obrigado pelas suas contribuições científicas e humanas para me formar plenamente durante o meu doutorado. Obrigado pela sua paciência.

Ao mestre e grande amigo Guilherme de Oliveira, a quem tenho grande admiração, obrigado por me auxiliar na interpretação das análises da imuno-histoquímica e por me ajudar a sedimentar várias ideias no âmbito científico e pessoal.

Aos meus grandes amigos Bruno, Felipe e Camila, irmãos que o Brasil me deu, obrigado pelos valiosos aportes no desenvolvimento das fases mais sensíveis na condução dos projetos.

À Karoline, Gabriel e Bruna, pela ajuda durante as fases experimentais no biotério e no laboratório.

À Isabella e Fernanda, pela ajuda no desenho e planejamento de várias fases desse projeto.

À Suleima, por todo o treinamento e auxílio em várias fases laboratoriais, principalmente com o treinamento no EXAKT e no micrótomo.

À Faculdade de Odontologia de Araraquara (UNESP), na pessoa do seu diretor Prof. Dr. Edson Alves de Campos. e da Vice-diretora, Profa. Dra. Patrícia Petromilli Nordi Sasso Garcia, pelas condições oferecidas para a realização desta pesquisa.

Ao Coordenador atual do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Prof. Dr. Paulo Sergio Cerri e ao anterior Prof. Dr. Joni Augusto Cirelli.

Aos professores da Disciplina de Periodontia, Profa. Dra. Daniela Leal Zandim-Barcelos, Prof. Dr. Joni Augusto Cirelli, Prof. Dr. Carlos Rossa Júnior pela confiança e suporte

no desenvolvimento do estágio supervisionado nas disciplinas de Periodontia I, II e Tópicos especiais em Periodontia, assim como por todos os ensinamentos recebidos durante as atividades clínicas, sem dúvidas foi um ciclo intenso de muito aprendizado teórico e clínico que levarei para sempre.

Ao Prof. Dr. Élcio Marcantonio Júnior, professor da disciplina de Implantodontia e colaborador nos desenhos dos estudos apresentados nesta tese, também pelos ensinamentos teóricos e clínicos sobre a osseointegração, muito obrigado professor.

Ao Toninho, secretário do departamento de Diagnóstico e Cirurgia, pelo pronto atendimento e gentileza para atender todas as minhas solicitações.

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação, Alessandra, José Alexandre e Cristiano pela gentileza e paciência.

À funcionara da biblioteca, Ana Cristina, pela minuciosidade e cuidado na formatação deste trabalho.

Aos meus amigos da turma de Doutorado: Lorena, Carolina, Natalie, Mariely, Ingra, Renata, Javier, Gabriel, Marco, Jonathan e Victor, por todos os momentos de aprendizados que passamos juntos.

Ao meu grande amigo e irmão José Rodolfo, pela amizade incondicional, e pelo apoio sincero que têm caracterizado a nossa amizade desde que cheguei na Pós-graduação.

Aos meus amigos David e Luis Alberto, com quem mantemos uma amizade de longa data apesar da distância, minha gratidão pelo apoio nos momentos mais difíceis.

À Laís e sua família, pelo suporte e acolhimento durante a realização deste trabalho na fase mais crítica da pandemia, minha eterna gratidão.

À CAPES: o presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

À FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo nº 2020/06287-3) pelo apoio financeiro essencial para realização dessa pesquisa.

Ultimately, clinical medicine wasn't for me, as it seemed more concerned with the answers, whereas I was always more drawn to the questions. For me, answers were simply a way to get to the next question, so I decided to study for a PhD.

Matthew Walker*

* Walker M. Why we sleep: unlocking the power of sleep and dreams. Harlow: Penguin Books; 2017.

Sánchez Puetate JC. Avaliação da superfície hidrofílica na osseointegração e do protocolo PenTo (Pentoxifilina + α -Tocoferol) na progressão da periodontite induzida: estudo pré-clínico em ratos tratados com bisfosfonatos [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2023.

RESUMO

Objetivo: Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos das superfícies de implantes hidrofóbicas (HFB) e hidrofílicas (HFL) na osseointegração, e a influência da pentoxifilina e α -tocoferol na remodelação do osso alveolar durante a progressão da Periodontite Experimental (PD), em ratos tratados com altas doses de bisfosfonatos (BP). **Materiais e Métodos:** Estudo I – Osseointegração: Foram incluídos 64 ratos (n=8) divididos em 2 grupos: Grupo CG (controle): ratos tratados com solução salina; Grupo BP: ratos tratados com BP. Após 60 dias do tratamento, os ratos de cada grupo foram subdivididos em 2 subgrupos de acordo com o tipo de implante instalado na tíbia [superfície hidrofóbica (grupos CG-HFB e BP-HFL) e hidrofílica (grupos CG-HFL e BP-HFL)]. Os animais foram submetidos à eutanásia após 15 e 45 dias para análises biomecânicas, microtomográficas, histomorfométricas e imuno histoquímicas. Estudo II – Periodontite experimental: 120 ratos (n=8) receberam solução salina (SS) ou BP durante 60 dias, seguido pela indução de PD por ligadura, os animais foram alocados de forma aleatória em cinco grupos: GC: recebeu SS durante todo o experimento, BPG-B: recebeu 1mg/kg/dia de BP durante todo o experimento, BPG-Pent: 50 mg/kg/dia de pentoxifilina (Pent) pós-ligadura após tratamento prévio com BP, BPG-To: 40 mg/kg/dia de α -tocoferol (α To) pós-ligadura após o tratamento prévio com BP, BPG-PenTo: 50 mg/kg/dia de Pentoxifilina mais 40 mg/kg/dia de α -Tocoferol pós-ligadura após tratamento prévio com BP. A eutanásia foi realizada aos 7, 15 e 30 dias, seguida de avaliações por microtomografia computadorizada (μ CT) e análises histológicas, histomorfométricas e estereométricas. Nos dois experimentos à indução da alta concentração de BP foi realizada por injeção subcutânea diária (1 mg/kg) iniciada 60 dias antes da colocação do implante ou instalação da ligadura. **Resultados:** No estudo I, tanto as superfícies HFB quanto as HFL permitiram a osseointegração em ratos sob terapia com BP. As superfícies HFL demonstraram melhor desempenho biomecânico, maior contato osso-implante e maior volume ósseo. No estudo II, o grupo BPG-PenTo exibiu consistentemente percentagens mais altas de fração de volume ósseo (BVF) ao longo do estudo, preservando o osso alveolar. A combinação de pentoxifilina e α -tocoferol mitigou a inflamação em todos os grupos tratados. **Conclusões:** As superfícies de implantes HFL demonstraram uma osseointegração aprimorada em ratos em terapia com BP. Além disso, a combinação de pentoxifilina e α -tocoferol mostrou redução na perda óssea alveolar durante o tratamento com BP na PD experimental. Esses achados destacam o potencial para melhorar e preservar o osso alveolar em indivíduos submetidos ao tratamento com BP.

Palavras-chave: Difosfonatos. Osseointegração. Periodontite. Pentoxifilina. alfa-Tocoferol.

Sánchez Puetate JC. Evaluation of hydrophilic surface on osseointegration and the PenTo protocol (Pentoxifylline + Alpha-Tocopherol) on the progression of induced periodontitis: preclinical study in bisphosphonate-treated rats [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2023.

ABSTRACT

Objective: This study aimed to evaluate the effects of hydrophobic (HFB) and hydrophilic (HFL) implant surfaces on osseointegration, and the influence of pentoxifylline and α -tocopherol on alveolar bone remodeling during the progression of Experimental Periodontitis (PD), in rats. treated with high doses of bisphosphonates (BP). **Materials and Methods:** Study I – Osseointegration: 64 rats (n=8) were included, divided into 2 groups: Group CG (control): rats treated with saline solution; BP group: BP-treated rats. After 60 days of treatment, the rats in each group were subdivided into 2 subgroups according to the type of implant installed in the tibia [hydrophobic surface (groups CG-HFB and BP-HFL) and hydrophilic (groups CG-HFL and BP-HFL)]. The animals were euthanized after 15 and 45 days for biomechanical, microtomographic, histomorphometric, and immunohistochemical analyses. Study II - experimental Periodontitis study, 120 rats (n=8) received either SS or BP for 60 days, followed by ligature-induced PD. The animals were then randomly assigned to five groups: CG: which received SS throughout the experiment, BPG-B: received 1mg/kg/day BP throughout the experiment, BPG-Pent: 50 mg/kg/day pentoxifylline (Pent) post-ligature following prior BP treatment, BPG-To: 40 mg/kg/day α -tocopherol (α To) post-ligature following prior BP treatment, BPG-PenTo: 50 mg/kg/day pentoxifylline plus 40 mg/kg/day α -tocopherol post-ligature following prior BP treatment. Euthanasia was performed at 7, 15, and 30 days, followed by evaluations using microcomputed tomography (μ CT) and histological, histomorphometric, and stereometric analyses. In both experiments, high-dose BP induction was achieved through daily subcutaneous injections (1 mg/kg) initiated 60 days before implant placement or ligature installation. **Results:** In the study I, both HFB and HFL surfaces enabled osseointegration in rats under BP therapy. HFL surfaces demonstrated better biomechanical performance, greater bone-implant contact, and increased bone volume. In the study II, the BPG-PenTo group consistently exhibited higher Bone Volume Fraction (BVF) percentages throughout the study, preserving alveolar bone. **Conclusions:** HFL implant surfaces demonstrated enhanced osseointegration in rats on BP therapy. Furthermore, the combination of pentoxifylline and α -tocopherol showed a reduction in alveolar bone loss during BP treatment in experimental PD. These findings highlight the potential to improve and preserve alveolar bone in individuals undergoing BP treatment.

Keywords: Diphosphonates. Osseointegration. Periodontitis. Pentoxifylline. alpha-Tocopherol.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 PROPOSIÇÃO	15
2.1 Estudo 1	15
2.2 Estudo 2	15
3 PUBLICAÇÕES	16
3.1 Publicação 1	16
3.2 Publicação 2	37
4 CONCLUSÃO	56
REFERÊNCIAS	57
APÊNDICE	63
ANEXOS	81

1 INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos (BP) foram inicialmente introduzidos para o tratamento de distúrbios ósseos metabólicos^{1,2} e são conhecidos por seus potentes efeitos antirreabsortivos. Atuam inibindo a função dos osteoclastos por meio da indução de apoptose^{3,4}, inibição da diferenciação, adesão e recrutamento dessas células para a superfície óssea⁵⁻⁷ e diminuição do transporte intracelular. Seu mecanismo de ação envolve o impedimento da prenilação de pequenas proteínas de sinalização da guanosina tri-fosfatase por meio da inibição da farnesil difosfato sintase na via de biossíntese do colesterol⁸. Várias pesquisas demonstraram impactos adicionais dos BP, incluindo seu potencial para modificar os processos angiogênicos⁹ e reduzir os níveis do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) com o uso prolongado¹⁰. Consequentemente, a redução da atividade dos osteoclastos induzida pelos BP influencia indiretamente a vascularização do osso¹¹. Atualmente, os BP estão posicionados como agentes bem estabelecidos para o tratamento de condições relacionadas ao câncer, incluindo fraturas patológicas associadas a metástases ósseas no contexto de tumores sólidos (como cânceres de mama, próstata e pulmão) e mieloma múltiplo e outras doenças metabólicas ósseas, como osteoporose e doença de Paget^{12,13}.

Os BP também têm sido investigados no contexto da terapia periodontal por seu potencial de atenuar a perda óssea alveolar associada à Doença Periodontal (PD), devido à sua capacidade de inibir a atividade osteoclástica¹⁴⁻²². No entanto, as evidências demonstraram uma eficácia limitada, sendo um tópico de controvérsia na literatura^{16,22}. Essa controvérsia é particularmente evidente à luz dos graves efeitos colaterais sistêmicos e locais associados à terapia de longo prazo com altas doses de alguns tipos de BP administrados por via intravenosa. Um dos efeitos colaterais descritos é a ocorrência da osteonecrose maxilofacial relacionada a medicamentos (MRONJ)^{13,23}, após procedimentos cirúrgicos odontológicos, como extração dentária, tratamento periodontal e instalação de implantes²⁴⁻²⁶. Essa condição é caracterizada pela presença de osso exposto não cicatrizado e acessível por meio de uma sonda (fístula) na região maxilofacial persistindo por um período superior a 8 semanas em indivíduos submetidos a terapias antirreabsortivas. Apesar de sua prevalência relativamente baixa, conforme delineado no posicionamento da AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons)¹³, a MRONJ pode ocorrer em vários grupos de pacientes que recebem BP intravenoso, com frequências variando de 0% a 18% no tratamento de malignidades com zoledronato, 0,02% no tratamento da osteoporose com zoledronato e entre 0,043% a 0,05% na administração oral de

BP. Outros estudos²⁷⁻²⁹ também relataram essas ocorrências. Por essas razões, opções terapêuticas têm sido propostas com o objetivo de mitigar alguns dos efeitos colaterais do BP.

Nos últimos anos, os procedimentos de implante dentário tornaram-se cada vez mais populares, especialmente entre a população idosa que busca restaurar a dentição perdida por meio de próteses suportadas por implantes. No entanto, esse aumento na busca por tratamentos com implantes em pacientes idosos tem trazido à tona várias condições sistêmicas e doenças que se tornam mais prevalentes com o envelhecimento, incluindo as alterações no metabolismo ósseo e a osteoporose. Dentre essas condições, a osteoporose se destaca como a doença metabólica crônica mais comum, afetando mais de 200 milhões de pessoas em todo o mundo, especialmente mulheres na pós-menopausa³⁰.

Modificar a superfície por jateamento e ataque ácido e manter em contato com solução de cloreto de sódio até o momento da instalação do implante, mostrou acelerar e aprimorar o processo de osseointegração³¹⁻³⁴. Essa aceleração ocorre precisamente devido à manutenção das camadas de óxido na superfície do implante promovida pela presença da solução de cloreto de sódio que promove o aumento e a molhabilidade da superfície³². Pesquisas demonstraram a superioridade dessa superfície hidrofílica em comparação com outros tipos de modificações de superfície³³⁻³⁶. Portanto, pode ser considerada uma solução para melhorar a osseointegração em condições que o metabolismo ósseo é comprometido pelo uso de medicamentos como os BP.

A PD, uma doença inflamatória crônica que afeta as estruturas de suporte dos dentes, continua sendo uma preocupação global de saúde com implicações significativas para a saúde bucal e bem-estar geral^{37,38}. A intrincada interação entre a resposta imune do hospedeiro, citocinas, atividade dos osteoclastos e fatores disbióticos do biofilme microbiano orquestra o complexo processo de reabsorção óssea alveolar, uma característica da doença que, em última instância, compromete a estabilidade dentária, função e leva à perda dentária^{39,40}.

Esforços para elucidar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à PD revelaram algumas abordagens terapêuticas potenciais que poderiam atenuar a progressão da reabsorção óssea alveolar e aprimorar o potencial regenerativo do periodonto^{41,42}. Entre essas estratégias, as intervenções farmacológicas têm despertado interesse devido ao seu potencial para modular processos inflamatórios e de remodelação óssea⁴³⁻⁴⁷. Nas últimas décadas, tem sido relatado o uso de medicamentos farmacológicos e compostos naturais, com o objetivo de suprimir a destruição óssea durante a PD em modelos animais⁴⁷. Um desses agentes é a pentoxifilina, um derivado de metilxantina e inibidor de fosfodiesterase que promove o aumento do fluxo sanguíneo periférico por meio do aumento da vasodilatação⁴⁸. Também existem numerosos relatos de que o tratamento com pentoxifilina reduz a concentração de citocinas pró-

inflamatórias¹, como o fator de necrose tumoral- α (TNF- α)⁴⁹⁻⁵³ interleucina-1 beta (IL-1 β)⁵⁴ e interleucina-6 (IL-6)^{51,55}, o que posiciona a pentoxifilina como um candidato plausível para atenuar o ambiente inflamatório e influenciar as características da PD.

Além disso, os tocoferóis são uma classe de compostos químicos orgânicos que consistem em vários fenóis metilados^{56,57}. Nesse grupo, o α -tocoferol (vitamina E) produz efeitos antioxidantes para estabilizar a estrutura da membrana oral, reduzindo a peroxidação lipídica⁵⁸ e aumentando os níveis de superóxido dismutase (SOD)^{56,57}. Ademais, diminui a expressão de iNOS, um mediador de inflamação e estresse oxidativo em células gengivais⁵⁹, interrompendo assim as reações de radicais livres e mostrando potencial para combater danos teciduais induzidos pelo estresse oxidativo⁶⁰.

Embora os benefícios individuais da pentoxifilina e do α -tocoferol, coletivamente conhecidos como o protocolo PenTo, tenham encontrado apoio na literatura com uma análise abrangente de suas ações sinérgicas^{38,60-69} e revelado um perfil de segurança favorável e resultados geralmente bem tolerados no manejo de efeitos colaterais específicos associados aos BP, seu impacto na progressão da PD experimental, especialmente na presença de BP, permanece relativamente inexplorado e requer uma elucidação mais aprofundada.

À medida que a população que recebe tratamento com BP continua a crescer, compreender como esses fatores interagem torna-se crucial para o desenvolvimento de estratégias clínicas eficazes para procedimentos de implante dentário em pacientes com saúde sistêmica desafiadora. Este trabalho apresenta os resultados de dois estudos independentes que lançam luz sobre essa complexa dinâmica, oferecendo insights valiosos para aprimorar o sucesso dos implantes e preservar o osso alveolar em um cenário clínico cada vez mais relevante.

Compreender a complexa interação dinâmica entre as intervenções de superfícies hidrofílicas e protocolo PenTo e seu impacto na remodelação óssea no contexto da Osseointegração e PD experimental no modelo de animais sob os efeitos das altas concentrações de BP, é crucial para avançar nossas possíveis estratégias terapêuticas no manejo pacientes sob os efeitos dos BP. O conhecimento obtido deste estudo pode fornecer insights para o desenvolvimento de abordagens de tratamento inovadoras.

4 CONCLUSÃO

Apesar das limitações de nossos estudos, eles oferecem uma compreensão valiosa sobre a osseointegração de implantes com superfícies hidrofílicas e os efeitos da pentoxifilina e α -tocoferol na remodelação óssea alveolar, em animais com altas concentrações de BP.

No primeiro estudo, demonstrou-se que ambas as superfícies testadas permitem a osseointegração em ratos com altas concentrações de BP. Enquanto a superfície HFL e os BP melhoraram a osseointegração, seus efeitos podem se manifestar de maneiras distintas. A superfície HFL parece favorecer a osseointegração ao promover uma formação óssea mais precoce, enquanto os BP podem melhorar a osseointegração ao reduzir a reabsorção óssea após a colocação do implante.

No segundo estudo, foram esclarecidos os potenciais benefícios da pentoxifilina e α -tocoferol na atenuação das alterações na remodelação óssea alveolar induzidas pela periodontite experimental em ratos tratados com BP. O grupo BPG-PenTo demonstrou consistentemente uma preservação superior dos parâmetros ósseos, indicando um efeito protetor sobre o osso alveolar. Importante notar que os grupos de tratamento exibiram alterações histológicas precoces, caracterizadas por inflamação e migração gengival, enfatizando a natureza complexa da progressão da periodontite.

As implicações clínicas destas descobertas podem orientar o desenvolvimento de estratégias clínicas mais eficazes, com o propósito de otimizar as taxas de sucesso dos implantes e melhorar os resultados para pacientes com periodontite que enfrentam desafios sistêmicos associados ao uso de BP. No entanto, é importante ressaltar que pesquisas adicionais e ensaios clínicos são necessários para validar e ampliar esses resultados.

REFERÊNCIAS*

1. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Graham R, Russell G, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res.* 1998; 13(4): 581-9.
2. Kimmel DB. Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Dent Res.* 2007; 86(11): 1022-33.
3. Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res.* 1995; 10(10): 1478-87.
4. Reszka AA, Halasy-Nagy JM, Masarachia PJ, Rodan GA. Bisphosphonates act directly on the osteoclast to induce caspase cleavage of mst1 kinase during apoptosis. A link between inhibition of the mevalonate pathway and regulation of an apoptosis-promoting kinase. *J Biol Chem.* 1999; 274(49): 34967-73.
5. Flanagan AM, Chambers TJ. Inhibition of bone resorption by bisphosphonates: interactions between bisphosphonates, osteoclasts, and bone. *Calcif Tissue Int.* 1991; 49(6): 407-15.
6. Piper K, Boyde A, Jones SJ. The effect of 3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-bisphosphonate (ADP) on the resorptive function of osteoclasts of known nuclear number. *Calcif Tissue Int.* 1994; 54(1): 56-61.
7. Colucci S, Minielli V, Zambonin G, Cirulli N, Mori G, et al. Alendronate reduces adhesion of human osteoclast-like cells to bone and bone protein-coated surfaces. *Calcif Tissue Int.* 1998; 63(3): 230-5.
8. Russell RGG. Bisphosphonates: The first 40years. *Bone.* 2011; 49(1): 2-19.
9. Ledoux D, Hamma-Kourbali Y, Di Benedetto M, Foucault-Bertaud A, Oudar O, et al. A new dimethyl ester bisphosphonate inhibits angiogenesis and growth of human epidermoid carcinoma xenograft in nude mice. *Anticancer Drugs.* 2006; 17(4): 479-85.
10. Santini D, Vincenzi B, Avvisati G, Dicuonzo G, Battistoni F, et al. Pamidronate induces modifications of circulating angiogenetic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2002; 8(5): 1080-4.
11. Cackowski FC, Anderson JL, Patrene KD, Choksi RJ, Shapiro SD, et al. Osteoclasts are important for bone angiogenesis. *Blood.* 2010; 115(1): 140-9.
12. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(9): 1032-45.
13. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022; 80(5): 920-43.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

14. Brunsvold MA, Chaves ES, Kornman KS, Aufdemorte TB, Wood R. Effects of a bisphosphonate on experimental periodontitis in monkeys. *J Periodontol.* 1992; 63(10): 825-30.
15. Weinreb M, Quartuccio H, Seedor JG, Aufdemorte TB, Brunsvold M, et al. Histomorphometrical analysis of the effects of the bisphosphonate alendronate on bone loss caused by experimental periodontitis in monkeys. *J Periodontal Res.* 1994; 29(1): 35-40.
16. De Almeida J, Ervolino E, Bonfietti LH, Novaes VC, Theodoro LH, et al. Adjuvant Therapy With Sodium Alendronate for the Treatment of Experimental Periodontitis in Rats. *J Periodontol.* 2015; 86(10): 1166-75.
17. Moreira MM, Bradaschia-Correa V, Marques ND, Ferreira LB, Arana-Chavez VE. Ultrastructural and immunohistochemical study of the effect of sodium alendronate in the progression of experimental periodontitis in rats. *Microsc Res Tech.* 2014; 77(11): 902-9.
18. Storrer CLM, Deliberador TM, Giovanini AF, Crivellaro V, Zielak JC, Romito GA. Effect of alendronate on the progression of periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum*: a study in rats. *Clin Oral Investig.* 2016; 20(9): 2565-73.
19. Menezes AM, Rocha FA, Chaves HV, Carvalho CB, Ribeiro RA, Brito GA. Effect of sodium alendronate on alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol.* 2005; 76(11): 1901-9.
20. Oktay S, Chukkapalli SS, Rivera-Kweh MF, Velsko IM, Holliday LS, Kesavalu L. Periodontitis in rats induces systemic oxidative stress that is controlled by bone-targeted antiresorptives. *J Periodontol.* 2015; 86(1): 137-45.
21. Santinoni CS, Silveira FM, Caldeira ML, Genaro V, Martins TM, et al. Topical sodium alendronate combined or not with photodynamic therapy as an adjunct to scaling and root planing: Histochemical and immunohistochemical study in rats. *Journal of Periodontal Research.* 2020; 55(6): 850-8.
22. Muniz F, Silva BFD, Goulart CR, Silveira TMD, Martins TM. Effect of adjuvant bisphosphonates on treatment of periodontitis: Systematic review with meta-analyses. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2021; 11(2): 158-68.
23. Sacco R, Calasans-Maia MD, Woolley J, Akintola O, de Almeida Barros Mourão CF, et al. 18 Years of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) Research: Where Are We Now?—An Umbrella Review. *Appl Sci.* 2021; 11(19): 8818.
24. Estilo CL, Van Poznak CH, Williams T, Bohle GC, Lwin PT, et al. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy. *Oncologist.* 2008; 13(8): 911-20.
25. Kellesarian SV, Abduljabbar T, Vohra F, Malignaggi VR, Malmstrom H, et al. Role of local alendronate delivery on the osseointegration of implants: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017; 46(7): 912-21.
26. Yajima N, Munakata M, Fuchigami K, Sanda M, Kasugai S. Influence of Bisphosphonates on Implant Failure Rates and Characteristics of Postmenopausal Woman Mandibular Jawbone. *J Oral Implantol.* 2017; 43(5): 345-9.

27. Schwech N, Nilsson J, Gabre P. Incidence and risk factors for medication-related osteonecrosis after tooth extraction in cancer patients-A systematic review. *Clin Exp Dent Res*. 2023; 9(1): 55-65.
28. Srivastava A, Gonzalez GMN, Geng Y, Won AM, Cabanillas ME, et al. Prevalence of medication related osteonecrosis of the jaw in patients treated with sequential antiresorptive drugs: systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2021; 29(5): 2305-17.
29. Hallmer F, Andersson G, Gotrick B, Warfvinge G, Anderud J, Bjornland T. Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw- a 4-year prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018; 126(6): 477-85.
30. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194(2 Suppl): S3-11.
31. Bosshardt DD, Chappuis V, Buser D. Osseointegration of titanium, titanium alloy and zirconia dental implants: current knowledge and open questions. *Periodontol 2000*. 2017; 73(1): 22-40.
32. Sartoretto SC, Alves AT, Resende RF, Calasans-Maia J, Granjeiro JM, Calasans-Maia MD. Early osseointegration driven by the surface chemistry and wettability of dental implants. *J Appl Oral Sci*. 2015; 23(3): 279-87.
33. Pinotti FE, de Oliveira G, Aroni MAT, Marcantonio RAC, Marcantonio E, Jr. Analysis of osseointegration of implants with hydrophilic surfaces in grafted areas: A Preclinical study. *Clin Oral Implants Res*. 2018; 29(10): 963-72.
34. Pinotti FE, Aron MAT, Oliveira G, Marcantonio Junior E, Marcantonio RAC. Implants with hydrophilic surfaces equalize the osseointegration of implants in normo- and hyperglycaemic rats. *Braz Dent J*. 2022; 33(6): 71-7.
35. Pinotti FE, Aroni MAT, Oliveira G, Silva BLG, Marcantonio Junior E, Marcantonio RAC. Osseointegration of implants with superhydrophilic surfaces in rats with high serum levels of nicotine. *Braz Dent J*. 2023; 34(2): 105-12.
36. Silva BLG, Sanchez-Puetate JC, Pinotti FE, Marcantonio CC, Pedroso GG, et al. Influence of obesity on osseointegration of implants with different surface treatments: A preclinical study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2023.
37. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Clin Periodontol*. 2018; 45 Suppl 20: S1-S8.
38. Heifetz-Li JJ, Abdelsamie S, Campbell CB, Roth S, Fielding AF, Mulligan JP. Systematic review of the use of pentoxifylline and tocopherol for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019; 128(5): 491-7 e2.
39. Meyle J, Chapple I. Molecular aspects of the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*. 2015; 69(1): 7-17.
40. Hajishengallis G, Chavakis T, Lambris JD. Current understanding of periodontal disease pathogenesis and targets for host-modulation therapy. *Periodontol 2000*. 2020; 84(1): 14-34.

41. Tonetti MS, Sanz M. Implementation of the new classification of periodontal diseases: Decision-making algorithms for clinical practice and education. *J Clin Periodontol.* 2019; 46(4): 398-405.
42. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, et al. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol.* 2020; 47 Suppl 22(Suppl 22): 4-60.
43. Reddy MS, Geurs NC, Gunsolley JC. Periodontal host modulation with antiproteinase, anti-inflammatory, and bone-sparing agents. A systematic review. *Ann Periodontol.* 2003; 8(1): 12-37.
44. Golub LM, Lee HM. Periodontal therapeutics: Current host-modulation agents and future directions. *Periodontol 2000.* 2020; 82(1): 186-204.
45. Preshaw PM. Host modulation therapy with anti-inflammatory agents. *Periodontol 2000.* 2018; 76(1): 131-49.
46. H RR, Dhamecha D, Jagwani S, Rao M, Jadhav K, et al. Local drug delivery systems in the management of periodontitis: A scientific review. *J Control Release.* 2019; 307: 393-409.
47. Pavanelli ALR, de Menezes BS, Pereira EBB, de Souza Moraes FA, Cirelli JA, de Molon RS. Pharmacological Therapies for the Management of Inflammatory Bone Resorption in Periodontal Disease: A Review of Preclinical Studies. *Biomed Res Int.* 2022; 2022: 5832009.
48. McCarty MF, O'Keefe JH, DiNicolantonio JJ. Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature. *Open Hear.* 2016; 3(1): e000365.
49. Queiroz-Junior CM, Bessoni RL, Costa VV, Souza DG, Teixeira MM, Silva TA. Preventive and therapeutic anti-TNF-alpha therapy with pentoxifylline decreases arthritis and the associated periodontal co-morbidity in mice. *Life Sci.* 2013; 93(9-11): 423-8.
50. Pollice PF, Rosier RN, Looney RJ, Puzas JE, Schwarz EM, O'Keefe RJ. Oral pentoxifylline inhibits release of tumor necrosis factor-alpha from human peripheral blood monocytes : a potential treatment for aseptic loosening of total joint components. *J Bone Joint Surg Am.* 2001; 83(7): 1057-61.
51. Gonzalez-Espinoza L, Rojas-Campos E, Medina-Perez M, Pena-Quintero P, Gomez-Navarro B, Cueto-Manzano AM. Pentoxifylline decreases serum levels of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 and C-reactive protein in hemodialysis patients: results of a randomized double-blind, controlled clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(5): 2023-8.
52. Colson A, Willems B, Thissen JP. Inhibition of TNF-alpha production by pentoxifylline does not prevent endotoxin-induced decrease in serum IGF-I. *J Endocrinol.* 2003; 178(1): 101-9.
53. Lima V, Vidal FDP, Rocha FAC, Brito GAC, Ribeiro RA. Effects of Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors Pentoxifylline and Thalidomide on Alveolar Bone Loss in Short-Term Experimental Periodontal Disease in Rats. *J Periodontol.* 2004; 75(1): 162-8.
54. Gutierrez-Reyes G, Lopez-Ortal P, Sixtos S, Cruz S, Ramirez-Iglesias MT, et al. Effect of pentoxifylline on levels of pro-inflammatory cytokines during chronic hepatitis C. *Scand J Immunol.* 2006; 63(6): 461-7.

55. Ferrari P, Mallon D, Trinder D, Olynyk JK. Pentoxifylline improves haemoglobin and interleukin-6 levels in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2010; 15(3): 344-9.
56. Singh N, Chander Narula S, Kumar Sharma R, Tewari S, Kumar Sehgal P. Vitamin E supplementation, superoxide dismutase status, and outcome of scaling and root planing in patients with chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol*. 2014; 85(2): 242-9.
57. Carvalho Rde S, de Souza CM, Neves JC, Holanda-Pinto SA, Pinto LM, et al. Vitamin E does not prevent bone loss and induced anxiety in rats with ligature-induced periodontitis. *Arch Oral Biol*. 2013; 58(1): 50-8.
58. Shadisvaaran S, Chin K-Y, Shahida M-S, Ima-Nirwana S, Leong X-F. Effect of vitamin E on periodontitis: Evidence and proposed mechanisms of action. *J Oral Biosci*. 2021; 63(2): 97-103.
59. Hatipoglu M, Alptekin NO, Avunduk MC. Effects of alpha-tocopherol on gingival expression of inducible nitric oxide synthase in the rats with experimental periodontitis and diabetes. *Niger J Clin Pract*. 2016; 19(4): 480-5.
60. Arqueros-Lemus M, Marino-Recabarren D, Niklander S, Martinez-Flores R, Moraga V. Pentoxifylline and tocopherol for the treatment of osteoradionecrosis of the jaws. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2023; 28(3): e293-e300.
61. Boerma M, Roberto KA, Hauer-Jensen M. Prevention and treatment of functional and structural radiation injury in the rat heart by pentoxifylline and alpha-tocopherol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008; 72(1): 170-7.
62. Epstein MS, Wicknick FW, Epstein JB, Berenson JR, Gorsky M. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010; 110(5): 593-6.
63. Magremanne M, Reyhler 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*. 2014; 72(2): 334-7.
64. Owosho AA, Estilo CL, Huryn JM, Yom SK. Pentoxifylline and tocopherol in the management of cancer patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: an observational retrospective study of initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016; 122(4): 455-9.
65. Cavalcante RC, Tomasetti G. Pentoxifylline and tocopherol protocol to treat medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic literature review. *J Craniomaxillofac Surg*. 2020; 48(11): 1080-6.
66. Colapinto G, Goker F, Nocini R, Albanese M, Nocini PF, et al. Outcomes of a Pharmacological Protocol with Pentoxifylline and Tocopherol for the Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): A Randomized Study on 202 Osteoporosis Patients. *J Clin Med*. 2023; 12(14): 4662.
67. Delfrate G, Mroczek T, Mecca LEA, Andreis JD, Fernandes D, et al. Effect of pentoxifylline and alpha-tocopherol on medication-related osteonecrosis of the jaw in rats: Before and after dental extraction. *Arch Oral Biol*. 2022; 137: 105397.

68. Banjar A, Patel V, Abed H. Pentoxifylline and tocopherol (vitamin E) with/without clodronate for the management of osteoradionecrosis: A scoping review. *Oral Dis.* 2023; 29(1): 29-39.
69. Paiva GLA, de Campos WG, Rocha AC, Junior CAL, Migliorati CA, Dos Santos Silva AR. Can the prophylactic use of pentoxifylline and tocopherol before dental extractions prevent osteoradionecrosis? A systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2023; 136(1): 33-41.