



FACULDADE SETE LAGOAS

MARIANA CAIRES FIRMINO

PROFILAXIA ANTIMICROBIANA EM CIRURGIA DE IMPLANTES DENTÁRIOS

BELO HORIZONTE

2022



MARIANA CAIRES FIRMINO

PROFILAXIA ANTIMICROBIANA EM CIRURGIA DE IMPLANTES DENTÁRIOS

Trabalho de Conclusão de curso apresentado como requisito para conclusão do curso de pós graduação em Implantodontia pela Faculdade de Sete Lagoas.

Orientador: Professor Carlos Roberto Araújo

BELO HORIZONTE

2022



FACULDADE SETE LAGOAS

Monografia intitulada “Profilaxia antimicrobiana em cirurgia de implantes” de autoria da aluna Mariana Caires Firmino, avaliada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores

Orientador: Carlos Roberto Araújo – FACSETTE

Examinador: Cristiano Garcia Araújo – FACSETTE

Belo Horizonte, 26 de maio de 2022

RESUMO

A descoberta dos antibióticos em 1929 foi um marco na medicina e uma das maiores contribuições para a terapia medicamentosa do século 20. Essas drogas são, nos dias atuais, extremamente importantes e necessárias. Na Odontologia, as infecções orais e de origem odontogênicas apresentam os maiores números no tratamento realizado com antibióticos e pacientes imunossuprimidos, diabéticos ou transplantados requerem o uso profilático e terapêutico em seus tratamentos. Os implantes dentários são soluções atuais efetivas, seguras e previsíveis para pacientes que perderam algum dente devido à cárie, problemas periodontais, trauma ou outros fatores. As cirurgias de colocação desses implantes são realizadas, geralmente, em consultórios clínicos e com o paciente sob anestesia local. E para tal procedimento, cirurgiões dentistas costumam indicar o uso da profilaxia antimicrobiana. A infecção é um dos maiores motivos por trás de uma perda precoce de implantes dentários e vários protocolos para o uso de antibióticos foram recomendados para diminuir o risco desta complicação. Porém, o que é percebido na prática do dia a dia é que não há um consenso clínico nem literário sobre a eficácia da profilaxia antimicrobiana em pacientes saudáveis, sendo esta sugerida apenas para pacientes com risco de endocardite e pacientes com resposta imunológica reduzida. Em conclusão, há uma necessidade de um protocolo medicamentoso mais criterioso e maior consciência do profissional que prescreve estes medicamentos ao saber dos seus efeitos no paciente e no aumento da resistência antimicrobiana causada pelo uso errôneo dos antimicrobianos.

Palavras-chave: Profilaxia antibiótica; resistência antimicrobiana; cirurgia oral; implantes dentários.

ABSTRACT

The discovery of antibiotics in 1929 was a milestone in medicine and one of the greatest contributions to drug therapy of the 20th century. These drugs are, nowadays, extremely important and necessary. In Dentistry, oral and odontogenic infections present the highest numbers in the treatment performed with antibiotics, and immunosuppressed, diabetic or transplant patients require prophylactic and therapeutic use in their treatments. Dental implants are current effective, safe and predictable solutions for patients who have lost a tooth due to decay, periodontal problems, trauma or other factors. Surgeries to place these implants are usually performed in clinical offices and with the patient under local anesthesia. And for such a procedure, dentists usually indicate the use of antimicrobial prophylaxis. Infection is one of the biggest reasons behind an early loss of dental implants and several protocols for the use of antibiotics have been recommended to decrease the risk of this complication. However, what is perceived in day-to-day practice is that there is no clinical or literary consensus on the effectiveness of antimicrobial prophylaxis in healthy patients, which is suggested only for patients at risk of endocarditis and patients with reduced immune response. In conclusion, there is a need for a medication protocol and greater awareness of the professional who prescribes these drugs, knowing their effects on the patient and knowing the increase of the antimicrobial resistance caused by the misuse of antimicrobials.

Keywords: Antibiotic prophylaxis; antimicrobial resistance; oral surgery; dental implants.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC – American College of Cardiology

ADA – American Dental Association

AHA – American Heart Association

BSAC – British Society of Antimicrobial Chemoterapy

GLASS – Global Antimicrobial Surveillance

IE – Endocardite Infecçiosa

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVOS	11
3. METODOLOGIA.....	12
4. REVISÃO DE LITERATURA.....	13
4.1 CAVIDADE BUCAL.....	13
4.2 IMPLANTES DENTÁRIOS E OSSEOINTEGRAÇÃO	15
4.3 PROFILAXIA ANTIMICROBIANA EM CIRURGIA DE IMPLANTES DENTÁRIOS	18
5. DISCUSSÃO	22
6. CONCLUSÃO.....	26
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

1. INTRODUÇÃO

Em 1929, Alexander Fleming, um bacteriologista escocês, descobriu os antimicrobianos. Desde então, essa classe medicamentosa se mostrou a maior contribuição para indústria farmacêutica desde o século XX, sendo possível, assim, salvar milhares de vidas (RAMU & PADMANABHAN, 2012).

Inicialmente, os primeiros antibióticos sistêmicos (penicilinas e sulfonamidas) foram reservadas apenas para o uso militar durante a segunda guerra mundial, devido ao alto preço e dificuldade de processamento dessas drogas. Ao longo dos anos, esse processo foi sendo simplificado, novas formulações foram definidas e o acesso aos antimicrobianos aumentaram e o uso destes se tornou mais amplo. Com isso, a taxa de morbidade e mortalidade geradas por doenças como escarlatina, pneumonia, meningite e difteria caíram significativamente (SINGH, *et al.*, 2018).

O uso dos antibióticos em procedimentos odontológicos onde é gerado sangramento na cavidade oral se tornou uma prática muito comum entre os dentistas (RAMU & PADMANABHAN, 2012). E, atualmente, aproximadamente 10% dos pacientes na sociedade que fazem uso dos antibióticos são pacientes odontológicos. Esses medicamentos não devem ser alternativas à intervenções dentárias, e sim adjuntos, sendo indicados com bom senso quando há sinais clínicos de comprometimento sistêmico evidentes do paciente (GUTIÉRREZ *et al.*, 2005).

Em 1965, Per-Ingvar Brånemark, um ortopedista sueco, realizou sua primeira cirurgia de implante dentário. E, nos 5 anos seguintes, seus resultados clínicos foram baixos com taxas de sucesso em apenas 50% dos casos. Esses resultados confirmaram que a cavidade oral não aceitaria qualquer tipo de material por inúmeros motivos, sendo o maior deles o risco do desenvolvimento de uma infecção. (ALBREKTSOON & WENNERBERG, 2005).

Desde então, muitas pesquisas foram realizadas e os implantes dentários se desenvolveram rapidamente após a confirmação da sua funcionalidade. (ALBREKTSOON & WENNERBERG, 2005). Atualmente, sabe-se que os implantes devem ser posicionados corretamente, e para isso, é necessário um diagnóstico preciso e muito planejamento juntamente à todos os exames complementares que são solicitados ao paciente (BLOCK, 2018).

A inserção dos implantes dentários é um tratamento de rotina em consultórios odontológicos e serve para a reabilitação de pacientes parcialmente ou totalmente edêntulos. Os implantes mostram altas taxas de sucesso. Em estudos longitudinais com acompanhamento a longo prazo, as taxas de sobrevivência dos implantes variam de 90% a 95% (SÁNCHEZ, *et al.*, 2018).

Mas, apesar dos avanços tecnológicos dos implantes, os cirurgiões dentistas ainda precisam lidar com alguns problemas que ainda persistem, como possíveis infecções pós cirúrgicas, uma osseointegração pobre e outros efeitos colaterais. (KANDAVALLI, *et al.*, 2021).

A cavidade oral, local da cirurgia de inserção dos implantes, possui uma diversa e complexa microbiota que age como um portal para o resto do organismo. Estudos mostram que essa microbiota está diretamente associada à doenças cardíacas, partos prematuros e outras complicações sistêmicas (ROBERTS & MULLANY, 2010). Assim sendo, o objetivo da profilaxia antimicrobiana na odontologia é prevenir o início de possíveis infecções, sendo indicada quando o risco do desenvolvimento dessas é evidente (GUTIÉRREZ *et al.*, 2005).

Nas cirurgias de implantes dentários, os antimicrobianos geralmente são usados de forma profilática e após o procedimento, em suas dosagens indicadas, na intenção de prevenir infecções e perdas precoces do implante. Entretanto, os benefícios da profilaxia antibiótica em pacientes saudáveis submetidos à cirurgia de implantes ainda são muito discutidos e controversos. E a maior dificuldade atual acerca do assunto é chegar em um consenso clínico sobre o uso correto dessa classe medicamentosa (CHRCANOVIC *et al.*, 2014).

2. OBJETIVOS

Tendo em vista os pontos apresentados, o objetivo deste trabalho é formular uma revisão de literatura acerca da profilaxia antimicrobiana em cirurgia de implantes dentários. Iremos revisar e discutir a sua necessidade, seus riscos e sua relação com a perda precoce dos implantes.

3. METODOLOGIA

Para a execução dessa revisão literária, foram pesquisados em bases de dados do Portal Capes e Pubmed, artigos e periódicos científicos no período de abril de 2021 até dezembro de 2021. A partir dos seguintes descritores em inglês: dental implants bacteremia, oral microbiology, prophylaxis dental implants, dental implant complications, ada prophylaxis, guideline prophylaxis dentistry e antibiotic implantodonty.

As coletas dos artigos e periódicos abrangeu um período de publicação do ano 1998 até o ano 2021 e as fontes de consulta foram apenas artigos internacionais.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1 CAVIDADE BUCAL

Vann Leeuwenhoek, em 1680, iniciou os primeiros estudos acerca da placa bacteriana oral com seu microscópio. Esses trabalhos são reconhecidos atualmente como o advento das pesquisas sobre a microbiota bucal e, a partir deles, a identificação e os estudos acerca dessas bactérias cresceram cada vez mais (HE & SHI, 2009).

A cavidade bucal é colonizada naturalmente por diversos microorganismos, dentre eles fungos, vírus, bactérias, arqueias e protozoários. E assim como qualquer outra parte do corpo, a microbiota oral exerce um papel importante na saúde do hospedeiro, já que este provém a nutrição, um habitat favorável e condições boas para o crescimento e desenvolvimento desses microorganismos (MARSH, P. D, 2018).

A biota oral é diversificada devido aos diferentes nichos ecológicos presentes, como as superfícies dos dentes (tanto abaixo como acima da gengiva) e superfícies de mucosas como a língua, bochecha, palato duro e palato mole. E cada uma dessas superfícies apresentam espécies diferentes de bactérias (ROBERTS & MULLANY, 2010).

Esse diverso microbioma oral está intimamente relacionado à doenças orais como as cáries dentárias, infecções de origem endodôntica e doenças periodontais. Além disso, essa microbiota também está intimamente associada à infecções em outros locais do corpo. Estudos mostram que bactérias orais podem facilmente ganhar acesso à corrente sanguínea e causar infecções no hospedeiro, como a endocardite bacteriana (WADE, 2012).

A cavidade bucal é a principal porta de entrada para o corpo humano e evidências mostram que doenças sistêmicas, doenças cardiovasculares, derrames, parto prematuro, diabetes e pneumonia estão intimamente relacionadas à bactérias orais (DEWHIRST, *et al.*, 2010).

Bactérias comumente encontradas na cavidade bucal e que são potencialmente patogênicas incluem *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria meningitidis*, além de membros da família *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus influenzae* e *actinomyces*. Esse ecossistema é extremamente complexo, mudando constantemente ao longo da vida

e causando doenças no hospedeiro se as condições forem apropriadas (SWEENEY *et al.*, 2004).

As infecções na região de implantes dentários são de origem mais complexa do que a da periodontite. Apesar das bactérias associadas à doença periodontal serem comumente encontradas em peri-implantite e nesse grupo se incluem: *Bacteroides*, *Campylobacter*, *Eubacterium*, *Fusobacterium* e espécies de *Treponema*. Grandes quantidades de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia* foram encontradas em peri-implantite em comparação com as encontradas em dentes com periodontite (PERSSON & RENVERT, 2014).

Assim sendo, cavidade bucal é a principal porta de entrada para o corpo humano e evidências mostram que doenças sistêmicas e infecções locais estão diretamente associadas à diversa microbiota oral (DEWHIRST, *et al.*, 2010).

4.2 IMPLANTES DENTÁRIOS E OSSEOINTEGRAÇÃO

Antigas civilizações egípcias e sul americanas já possuíam o hábito de fabricar dentes na intenção de substituir a perda de algum. Estes eram feitos a partir de dentes de outros animais ou até mesmo de marfim esculpido. Os primeiros relatos de implantes para substituir a raiz de algum elemento dentário datam do século 17, onde doadores vendiam seus dentes para pessoas interessadas em transplantá-los. Esses procedimentos não funcionaram à época, levando todos os casos à falha e rejeição (BLOCK, M. S. 2018).

Implantes dentários surgiram como uma alternativa substituta aos dentes perdidos, sejam por cáries, problemas periodontais, tratamento de canal insatisfatórios, infecções, etc. E o primeiro relato científico deles foi efetuado em 1965, quando Brånemark, após o sucesso da osseointegração obtida em um implante de titânio na perna de um coelho, realizou a cirurgia em humanos com a finalidade de um implante dentário (KANDAVALLI, *et al.*, 2021).

Grande parte dos implantes realizados previamente nos anos 60 foram unitários, sendo estes parafusos com uma estrutura única e sólida ou com um design oco. Estes implantes não ofereciam uma íntima conexão entre o osso e o implante e sim apenas o desenvolvimento de uma cápsula fibrosa ao redor de si, sem a formação óssea presente na osseointegração (BLOCK, M. S 2018).

A osseointegração é definida como o contato direto do osso à superfície do implante, à nível macroscópico e sem tecido encapsulado conectando os dois (MISHRA & CHOWDHARY, 2014). Porém, o conceito de osseointegração, sugerido primeiramente por Brånemark, permaneceu durante alguns anos não muito esclarecido. Foi apenas com os estudos de George Zarb na Universidade de Gotemburgo no início dos anos 1990 que o conceito de osseointegração foi definido. Zarb limitou a osseointegração como “Um processo clinicamente assintomático de fixação rígida em que um material aloplástico é fixado e mantido no osso durante sua vida funcional” (ALBREKTSOON & WENNERBERG, 2005).

Originalmente observado em implantes com superfície de titânio, a osseointegração se dá através de uma resposta à um corpo estranho no organismo: o trauma gerado pela instrumentação e a inserção do implante induzem um severo stress oxidativo na região operada, o que gera uma super produção de radicais livres e derivados oxigenados na superfície do implante, e isso leva a um espessamento da

camada de dióxido de titânio (TiO₂) deste implante. Posteriormente, íons de cálcio e fósforo da matriz óssea se incorporam ao dióxido de titânio, tornando a interface osso/implante altamente rígida (EHRENFEST, *et al.*, 2010).

Algumas diretrizes altamente baseadas em evidências científicas da osseointegração foram detalhadas em trabalhos na década de 80 e são usadas nos dias atuais. Uma dessas diretrizes é a de que os implantes deveriam ser fabricados na forma comercial de puro titânio. Outra é a que o implante deveria ter uma superfície rugosa devido à usinagem do titânio. E uma terceira diretriz definiria que o implante deveria ser introduzido no osso com a menor quantidade de trauma gerado e que as fresas selecionadas deveriam promover a menor remoção de osso possível (BLOCK, S. M 2018).

Outro fator de avanço na implantodontia foi o desenvolvimento da nanotecnologia na confecção dos implantes e um dos maiores benefícios dessa tecnologia é o aumento das chances de osseointegração. Além disso, modificações na superfície dos implantes (como ataque ácido, tratamento de superfície alcalina, sol-gel e vapor químico), oferecem oportunidades maiores de sucesso clínico, especialmente por se tratar de avanços da escala micro e nano (KANDAVALLI, *et al.*, 2021). A superfície dos implantes é a única parte deles que fica em contato direto com o osso do paciente e as características da sua superfície afetam diretamente a resistência mecânica na interface implante-osso (ABRAHAM, C, M, 2014).

Esses tratamentos de superfície são capazes de controlar o crescimento e a ação metabólica de osteoblastos em cultura. A aspereza da superfície do implante também se mostrou um grande influenciador na produção de citocinas e fatores de crescimento produzidos pelos osteoblastos (ABRAHAM, C, M, 2014).

A estabilidade primária seria um pré requisito para o sucesso da osseointegração, sendo necessário uma instrumentação correta e torque adequado. A arquitetura do osso alveolar após a instrumentação dita muito sobre o sucesso da ancoragem do implante no osso e os osteócitos são as células fundamentais na regulação da formação óssea, juntamente com osteoblastos e osteoclastos. Quando os implantes são ancorados, uma sequência de respostas inflamatórias seguidas de uma angiogênese e eventualmente osteogênese se iniciam para dar início à osseointegração. E isso tudo é influenciado pela superfície do implante assim como o organismo do hospedeiro (INSUA *et al.*, 2017).

Mas implantes também apresentam suas falhas e o paciente pode apresentar a perda precoce destes, o que ocorre em aproximadamente em 2% de todos os casos e é caracterizada pela falta da osseointegração. Essa falha foi associada à fatores operatórios (falta de estabilidade no travamento do implante, contaminação do mesmo ou muito trauma gerado na cirurgia) ou à fatores pós operatórios (micro movimentos excedendo 150 μm) (BERNABEU-MIRA *et al.*, 2021).

Enquanto um dente natural se prende ao osso via ligamento periodontal, permitindo micro movimentações, um implante osseointegrado está fusionado àquele osso e não apresenta mobilidade. Implantes realizados com sucesso são totalmente estáveis e assintomáticos e a previsibilidade do sucesso dos implantes é muito alta, com taxas de sucesso de mais de 90% dos casos (LIAW, DELFINI & ABRAHAMS, 2015).

O avanço tecnológico dos implantes aumenta ao longo do tempo. A faixa de desenvolvimento dos implantes varia entre materiais do tipo liga de ouro à conchas, do marfim ao cromo, do irídio à platina. Os formatos já variaram de implantes de aço inoxidável espirais à implantes com design helicoidal. Todas estruturas geradas na intenção de substituir e preencher o espaço de um dente perdido (ABRAHAM C. M, 2014).

4.3 PROFILAXIA ANTIMICROBIANA EM CIRURGIA DE IMPLANTES DENTÁRIOS

Em contraste com a terapia antimicrobiana, o objetivo da profilaxia antibiótica é reduzir a contaminação e a quantidade da flora bacteriana no local específico em que está sendo realizado o procedimento cirúrgico. O propósito básico é proporcionar um nível adequado do antibiótico nos tecidos antes, durante e após um pequeno tempo após o procedimento acabar (BLATT & AL-NAWAS, 2019).

A corrente sanguínea, sob condições normais, é estéril e bacteremias transitórias ocorrem quando bactérias se adentram nela. Essa bacteremia é inevitável em procedimentos odontológicos e condições como a espécie da bactéria, saúde geral do paciente e tipo de procedimento dentário ditam muito sobre o grau da complicação que essa bacteremia pode gerar no paciente. Na odontologia, ela geralmente ocorre em procedimentos invasivos como exodontias, cirurgias periodontais e cirurgias de implantes. Porém também pode ocorrer em procedimentos não invasivos, como tratamento de canal, manutenção ortodôntica e em procedimentos rotineiros de limpeza (BOLUKBASD, *et al.*, 2012).

A incidência de bacteremia durante cirurgias orais é de 100%. Os picos de intensidade acontecem depois dos 30 segundos iniciais da cirurgia com um platô que dura de dez a vinte minutos. Atividades rotineiras como escovação e mastigação geram um percentual menor de bacteremia, com valores de incidência entre 20% a 50% (LEGOUT, *et al.*, 2012).

A AHA, em 1995, publicou seu primeiro guia que recomenda a profilaxia antibiótica para prevenir o risco de desenvolvimento de EI previamente à procedimentos dentais invasivos (DAYER & THORNHILL, 2015).

O uso da profilaxia antimicrobiana previamente à alguns procedimentos odontológicos está diretamente relacionada aos streptococci orais, que são encontrados em aproximadamente 18% a 65% dos casos de EI (DAYER & THORNHILL, 2015). A endocardite é uma doença incomum, porém muito séria e que apresenta grande ameaça à vida do paciente. Estudos já mostram que procedimentos dentais podem ser gatilhos para o desenvolvimento da endocardite, porém uma falta de saúde periodontal também é um grande fator de risco. E a profilaxia pré operatória agiria não somente matando as bactérias, mas também inibindo a aderência do biofilme às válvulas cardíacas (RAMU & PADMANABHAN, 2012).

Pacientes com sistema imune comprometido também representam uma categoria especial para os dentistas. Devido à sua doença ou ao tratamento médico para sua condição, esses pacientes demonstram um risco maior de desenvolver bacteremias, a qual, em uma falta do sistema imune adequado, pode evoluir rapidamente para septicemia. Outro grupo que merece atenção são os pacientes diabéticos. Esses pacientes, especialmente os insulina dependentes apresentam algum nível de disfunção leucocitária, o que pode contribuir para incidências maiores de infecção. Assim sendo, para esses pacientes também há a indicação da profilaxia antimicrobiana previamente à cirurgias orais (TONG & ROTHWELL, 2020).

Devido a microbiota oral ser extremamente complexa, o uso da profilaxia na odontologia é geralmente baseada em terapias empíricas e a primeira escolha medicamentosa são os antibióticos com cobertura de amplo espectro, como as betalactâmicos (amoxicilina pura ou combinada com clavulanato de potássio e cefalosporinas) ou macrolídios semi sintéticos (claritromicina e azitromicina) (BUONAVOGLIA, *et al.*, 2021).

Além disso, o espectro bacteriano associado às falhas prematuras do implante é dominado por espécies streptococci, gram positivos anaeróbicos e gram negativos anaeróbicos. Por isso a profilaxia tem sido usada na intenção de não apenas prevenir a bacteremia que poderia desencadear infecções generalizadas no paciente, como também reduzir o risco da perda antecipada do implante e o desenvolvimento de uma infecção ao redor deste (BERNABEU-MIRA, *et al.*, 2021).

A primeira escolha dos antibióticos para a cirurgia de implantes corresponde aos da família da penicilina, sendo amoxicilina o mais frequentemente prescrito, seguido por amoxicilina mais clavulanato de potássio. O motivo para a escolha da amoxicilina se dá graças à sua conformidade melhor, preço, boa absorção, boa biodisponibilidade e ao amplo efeito bactericida sobre a flora bacteriana oral (BERNABEU-MIRA *et al.*, 2021).

Para a cirurgia de inserção de implantes, alguns estudos mostram que 2 gramas de amoxicilina via oral, uma hora antes da cirurgia diminui significativamente as chances de falhas naquele implante (ROMANDINI, *et al.*, 2019).

Entretanto, outras revisões sistemáticas e meta análises indicam o uso de uma dose única de 1g de amoxicilina uma hora antes da cirurgia pois essa dosagem seria suficiente para impedir perdas precoces e a diminuição da taxa de falha dos implantes em 2%. Esses estudos, combinados à uma revisão sistemática, mostraram

que a utilização da profilaxia proporciona uma modesta, porém significativa, redução da taxa de falha dos implantes comparadas à placebos (LUND, *et al.*, 2015).

Já outros autores, em uma revisão sistemática sobre vários estudos de grupo controle aleatório, sugerem que 1g de amoxicilina não parece ser efetivo para cirurgias de implantes e preconizam 3g de amoxicilina 1 hora antes do procedimento (ROMANDINI, *et al.*, 2019).

Apesar de muitos autores recomendarem o uso da profilaxia, esse tratamento apresenta evidências científicas pobres no que se relaciona à prevenção de falhas dos implantes. A real efetividade da profilaxia na redução da perda precoce dos implantes é de aproximadamente 1.3% a 2%. Em relação à cirurgias de regeneração óssea, a profilaxia não aparenta fornecer nenhuma melhoria nas complicações pós cirúrgicas como dor, inchaço, hematoma, sangramento, cicatrização do retalho e, principalmente, na estabilização do implante em pacientes saudáveis com boa saúde periodontal (BUONAVOGLIA *et al.*, 2021).

Nos Estados Unidos, a cada dez antibióticos, um é prescrito por cirurgiões dentistas. Em um estudo de corte realizado com 91.438 pacientes que receberam profilaxia antibiótica, no prazo de 2011 à 2015, apenas 20% desses pacientes possuíam alguma condição cardíaca ou algum risco de desenvolver EI. Sendo assim, 80% das prescrições profiláticas estavam em discordância com os guias lançados pela ADA (SUDA *et al.*, 2019).

Em resumo, a profilaxia antimicrobiana utilizada na prática clínica em cirurgias é recomendada para pacientes com o risco de desenvolvimento da endocardite bacteriana; pacientes imuno comprometidos e em cirurgia em locais com infecção prévia. Porém, empiricamente, a profilaxia é usada amplamente na prática odontológica (SINGH, *et al.*, 2018).

Apesar de muitos estudos serem feitos para validar o papel da profilaxia antibiótica na implantodontia, não há um regime ou protocolo para o uso correto destes durante a cirurgia de implantes para pacientes saudáveis. Muitas formas e concentrações de uso foram sugeridas, assim como doses únicas ou múltiplas doses. Quando a profilaxia é de fato indicada, o antibiótico escolhido deve cobrir o espectro apropriado de bactérias e deve ser administrado antes da cirurgia em dose única, estando assim, presente na concentração correta na corrente sanguínea do paciente durante o procedimento (EL-KHOLEY. K. E, 2013).

O uso empírico da profilaxia antimicrobiana em procedimentos odontológicos, especialmente aqueles que causam sangramentos, se tornou uma prática estabelecida entre os cirurgiões dentistas. Porém, muitos destes ainda não conhecem as diretrizes e as reais indicações dessa classe medicamentosa e pesquisadores estão alertando cada vez mais para o uso exacerbado e indiscriminado dos antibióticos, o que resulta no desenvolvimento de cepas resistentes aos antimicrobianos no organismo do hospedeiro (TONG & ROTHWELL, 2000).

5. DISCUSSÃO

A rotina do uso dos antibióticos previamente à cirurgias de implantes já é difundida entre os cirurgiões dentistas. Os princípios da profilaxia antes de procedimentos geradores de bacteremia em pacientes com risco de endocardite e em pacientes imunocomprometidos é bem estabelecida (MAZZOCCHI, PASSI & MORETTI, 2007).

Segundo Tong & Rothwell (2000), as recomendações da AHA para a prevenção da endocardite são bem criteriosas. No geral, a tendência é prescrever os antibióticos, mais especificamente, em condições que apresentem risco significativo para o paciente. Como resultado, a profilaxia seria recomendada em menores situações. Essas mudanças também ajudam no conhecimento e entendimento por trás da profilaxia.

A NICE assim como a AHA e a ACC, recomendam a restrição do uso da profilaxia antibiótica para pacientes odontológicos com risco de desenvolvimento de endocardite, pacientes com problemas cardíacos, renais, hepáticos, respiratórios e imunocomprometidos, tendo em vista que não há evidências que suportem o uso deste medicamento previamente à procedimentos cirúrgicos em pacientes saudáveis (BUONAVOGLIA *et al.*, 2021).

De acordo com a WHO, os antibióticos são, atualmente, a classe medicamentosa mais mal prescrita e mal usada. Isso leva a um crescimento da resistência antimicrobiana, o que acaba sendo uma ameaça mundial devido à perda da eficácia, cada vez maior, dos antibióticos. Segundo o GLASS, um programa gerenciado pela WHO, 500.00 pessoas, em 22 diferentes países, apresentaram infecções e se mostraram resistentes aos antibióticos durante o tratamento (SINGH, *et al.*, 2018).

Como aponta Bernabeu Mira (2021), as perdas precoces dos implantes são caracterizadas pela falta de osseointegração. E essa falta foi associada à fatores operatórios (falta de travamento do implante, contaminação do mesmo ou excesso de trauma durante a cirurgia), ou fatores pós operatórios (micro movimentos no implante). Em sua revisão sistemática, 2077 cirurgiões dentistas foram entrevistados. Um total de 77% prescrevia, rotineiramente, antibióticos profilaticamente em pacientes saudáveis que se submetiam à cirurgia de implantes dentários. Por sua vez, 8,9%

destes dentistas prescreveram antibióticos dependendo dos fatores moduladores da prescrição e 14% relataram que não prescreviam antibiótico profilaticamente em nenhuma situação.

De acordo com Li, *et al.*, (2019), em sua revisão sistemática e meta análise, 1693 pacientes participaram de um grupo controle para avaliar qual o melhor protocolo profilático previamente à cirurgias de implantes dentários. Pacientes foram divididos em grupos que tomaram placebo, grupos que tomaram 2g de amoxicilina e grupos que receberam 3g de amoxicilina uma hora antes do procedimento. A taxa de falha nos implantes variou de 1.8% entre os pacientes que fizeram uso do antimicrobiano à 5.6% entre os pacientes que não fizeram uso da medicação. Segundo os autores, apesar das evidências, o estudo sugere que a dose correta seria de 3g de amoxicilina oral, porém mais evidências científicas que sustentem essa afirmação acerca da dose são necessárias.

Já Sánchez, *et al.*, (2018), em uma análise de 9 artigos que correspondem à 15 ensaios randomizados, afirmam que uma dose única pré operatória de 1g, 2g, ou 3g de amoxicilina parece ser eficaz na prevenção da perda e falha precoce do implante. Mas estes também sugerem que não há evidência clínica e científica suficientes para corroborar essa afirmação.

Porém a indicação dos antibióticos profilaticamente continua sendo um tema controverso na odontologia. Segundo Buonavoglia, *et al.*, (2021), apesar da profilaxia parecer efetiva, a real efetividade desta na redução dos riscos na falha e perda precoce dos implantes seria de aproximadamente 1.3% a 2%. Assim como Lund, *et al.*, (2015), em sua revisão sistemática, nos mostra que a utilização da profilaxia em cirurgia de implantes proporciona uma modesta redução da perda destes em relação à pacientes submetidos à medicamento placebo. Essa análise sugere que os antimicrobianos diminuem o risco de falha dos implantes em 2%, entretanto, as sub análises dos primeiros estudos sugerem que não há benefício algum na profilaxia antibiótica em cirurgias simples de inserção de implantes em pacientes saudáveis.

Dent *et al.*, (1997) relatou que em pacientes recebendo implantes dentários, o risco de infecção após a cirurgia é delimitado por diversos fatores, tais como a técnica operatória, habilidade do cirurgião em aplicar os princípios básicos de cirurgia e assepsia, saúde do paciente, dentre outros. De acordo com os princípios biológicos, a infecção requer uma porta de entrada para o corpo, uma alta concentração de microorganismos e um hospedeiro susceptível.

Outros fatores também estão diretamente relacionados à perda e falha precoce dos implantes e que independem da profilaxia. Excesso de torque poderia gerar uma fibrose encapsulada ao redor do implante, o que levaria a uma necrose óssea na região. Em relação ao metabolismo ósseo, altos níveis de gordura e colesterol resultam em uma osteoblastogênese menor, pois os adipócitos secretam gordura ácida saturada, o que implica em uma apoptose dos osteoblastos, atrapalhando, assim a formação e reabsorção óssea. Além disso, pacientes com deficiência de vitamina D (um hormônio lipossolúvel), tem baixa estimulação dos osteoblastos que secretam a matriz óssea. Além disso, a vitamina D é uma substância comum na prevenção e tratamento da osteoporose, porém pesquisas que investiguem seus efeitos na osseointegração ainda são limitadas. Ou seja, os efeitos de altos níveis de colesterol, gorduras ácidas e baixos níveis de vitamina D são discutidos como possíveis fatores responsáveis pela perda precoce de implantes (INSUA, *et al.*, 2017).

Além disso, como nos mostra El-Kholy (2014), diferentes técnicas vêm sendo usadas para prevenir a infecção dos implantes durante o ato cirúrgico de inserção dos mesmos. O uso de bochechos de clorexidina antes da cirurgia, aspiração dupla para evitar a contaminação salivar da ferida cirúrgica e até mesmo a prescrição de atropina para diminuir o fluxo salivar do paciente.

Juntamente à essas técnicas, Buonavoglia *et al.*, (2021) alerta também para a importância de técnicas cirúrgicas atraumáticas, pois o excesso de trauma, juntamente à grande indução de resposta inflamatória, pode não ser em muitos casos possíveis de gerenciar e tratar com terapia antibiótica.

Ao preparar e instalar os implantes, uma técnica atraumática é crucial. Afinal, como mostra Mishra & Chowdhary (2014), o calor gerado durante a instrumentação do implante é o maior fator que influencia na falha do mesmo. A temperatura acima do que o osso suporta leva a uma necrose óssea inevitável independente da terapia medicamentosa profilática ou não escolhida. Para corroborar essa informação, em estudos onde foram inseridos implantes de titânio na tíbia de coelhos, foi detectado que implantes inseridos acima de 50 graus Celsius por um minuto foi mais do que suficiente para causar 30% de reabsorção do osso ao redor do implante.

Pontos importantes a serem citados são o tempo cirúrgico e a necessidade de muita osteotomia, o que geraria mais trauma e contaminação. Na cirurgia de implantes ou procedimentos de regeneração óssea ou tecidual, os cirurgiões dentistas devem se ater à menor quantidade de trauma possível a ser gerada. Para reduzir a

carga bacteriana, Buonavoglia *et al.*, (2021) também reforça a importância dos bochechos com clorexidina. Recomendações essas que elucidam a necessidade de diminuir o consumo de antibiótico sem diminuir o sucesso clínico das cirurgias.

Outras pesquisas já mostram que o desenvolvimento da superfície dos implantes e seus tratamentos podem ajudar na diminuição da infecção no sítio cirúrgico. Estudos mostram que hidroxiapatita juntamente à gentamicina cobrindo a superfície do implante funciona como um grande agente antibacteriano. Essa junção poderia, também, remover endotoxinas virulentas da superfície do implante (ABRAHAM, C. M, 2014).

Evidências significantes não foram encontradas para suportar o uso rotineiro de profilaxia antimicrobiana para reduzir o risco de falha dos implantes, principalmente em pacientes saudáveis. E faltam muitas pesquisas ainda nessa área, incluindo estudos randômicos em larga escala e estudos clínicos “double blind” para o lançamento de guias para a profilaxia antimicrobiana correta (SINGH, *et al.*, 2018).

A discrepância entre a prescrição da profilaxia antimicrobiana para pacientes saudáveis previamente à cirurgia de implantes de acordo com os estudos e a prescrição ideal, conforme proposto pelas evidências disponíveis pode estar contribuindo, e muito, para o desenvolvimento da resistência antimicrobiana. Além de apresentar efeitos negativos e indesejados no paciente, como infecções secundárias, toxicidade, reação alérgica, irritações na pele, náusea e diarreia (BERNABEU-MIRA *et al.*, 2021).

É fato que a instalação dos implantes é capaz de produzir uma bacteremia. E é necessário conduzir estudos em larga escala para investigá-las. Atualmente, não há consenso sobre qual é o protocolo correto e sua indicação para pacientes saudáveis. E os guias da AHA e da BSAC ainda se mostram insuficientes para tal (BOLUKBASD, *et al.*, 2012).

6. CONCLUSÃO

Cirurgias de implantes dentários são realizadas em um sítio cirúrgico que possui uma grande diversidade de microrganismos. Estes estão comumente relacionados à doenças sistêmicas, gerando infecções locais ou em outros locais no hospedeiro.

Guias do uso correto dos antibióticos principalmente na forma profilática precisam ser lançados para evitar o excesso de prescrição desnecessária, principalmente para pacientes jovens e saudáveis, pois não há evidências científicas que sustentem o uso de antibióticos profilaticamente nestes.

Grande parte dos cirurgiões dentistas praticam uma prescrição exagerada dessa classe medicamentosa que, na maioria das vezes só tem sua indicação para pacientes com risco de desenvolvimento de EI ou pacientes imunossuprimidos.

Juntamente à isso, os esforços dos cirurgiões dentistas para realizarem cirurgias mais atraumáticas, em menor tempo, com campo cirúrgico mais asséptico devem ser cada vez maiores para os mesmos obterem sucesso clínico com seus pacientes sem relacionar isso ao uso exagerado de antibióticos.

Assim sendo, a prática do uso dos antibióticos previamente à cirurgia de implantes dentários deveria ser mais baseada em evidências científicas na intenção de reduzir o uso do mesmo e diminuir a propagação de cepas resistentes aos antibióticos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAHAM, C. M. A brief historical perspective on dental implants, their surface coatings and treatments. **The Open Dentistry Journal**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 50-55, maio 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24894638/>. Acesso em: 15 jun. 2021.

ALBREKTSSON, T.; WENNERBERG, A. The impact of oral implants: past and future, 1966-2042. **Journal (Canadian Dental Association)**, [s. l.], v. 71, n. 5, p. 327-332, maio 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15949251/>. Acesso em: 18 dez. 2021.

BERNABEU-MIRA, J. C.; PEÑARROCHA-DIAGO, M.; PEÑARROCHA-OLTRA, D. Prescription of Antibiotic Prophylaxis for Dental Implant Surgery in Healthy Patients: a systematic review of survey-based studies. **Frontiers In Pharmacology**, [s. l.], v. 11, n. 1, p. 1-8, fev. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33643035/>. Acesso em: 23 jun. 2021.

BLATT, S.; AL-NAWAS, B. A systematic review of latest evidence for antibiotic prophylaxis and therapy in oral and maxillofacial surgery. **Infection**, [s. l.], v. 47, n. 4, p. 519-555, abr. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30945142/>. Acesso em: 02 jun. 2021.

BLOCK, M. S. Dental Implants: the last 100 years. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, [s. l.], v. 76, n. 1, p. 11-26, jan. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29079267/>. Acesso em: 05 jun. 2021.

BÖLÜKBASD, N.; ÖZDEMİR, T.; ÖKSÜZ, L.; GÜRLER, N. Bacteremia following dental implant surgery: preliminary results. **Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 69-75, jan. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22157668/>. Acesso em: 06 ago. 2021.

BUONAVOGLIA, A.; LEONE, P.; FASANO, R.; MALERBA, E.; PRETE, M.; CORRENTE, M.; PRATI, C.; VACCA, A.; RACANELLI, V. Antibiotics or No Antibiotics, That Is the Question: an update on efficient and effective use of antibiotics in dental practice. **Antibiotics**, [s. l.], v. 10, p. 1-20, maio 2021. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-1241235>. Acesso em: 04 dez. 2021.

CHRCANOVIC, B. R.; ALBREKTSSON, T.; WENNERBERG, A. Prophylactic antibiotic regimen and dental implant failure: a meta-analysis. **Journal of Oral Rehabilitation**, [s. l.], v. 41, n. 12, p. 941-956, jul. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25040894/>. Acesso em: 19 jul. 2021.

DAYER, M.; THORNHILL, M. Antibiotic Prophylaxis Guidelines and Infective Endocarditis. **Journal of the American College of Cardiology**, [s. l.], v. 65, n. 19, p. 2077-2078, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25804928/>. Acesso em: 09 set 2021.

DENT, C. D.; OLSON, J. W.; FARISH, S. E.; BELLOME, J.; CASINO, A. J.; MORRIS, H. F.; OCHI, S. The influence of preoperative antibiotics on success of endosseous implants up to and including stage II surgery: a study of 2,641 implants. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, [s. l.], v. 55, n. 12, p. 19-24, dez. 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9393422/>. Acesso em: 24 mar. 2021.

DEWHIRST, F. E.; CHEN, T.; IZARD, J.; PASTER, B. J.; TANNER, A. C R; YU, W.; LAKSHMANAN, A.; WADE, W. G. The human oral microbiome. **Journal of Bacteriology**, [s. l.], v. 192, n. 19, p. 5002-5017, out. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20656903/>. Acesso em: 15 dez. 2021.

EHRENFEST, D. M. D.; COELHO, P. G.; KANG, B. S.; SUL, Y. T.; ALBREKTSSON, T. Classification of osseointegrated implant surfaces: materials, chemistry and topography. **Trends in Biotechnology**, [s. l.], v. 28, n. 4, p. 198-206, abr. 2010. Disponível em: <https://nyuscholars.nyu.edu/en/publications/classification-of-osseointegrated-implant-surfaces-materials-chem>. Acesso em: 08 out. 2021.

EL-KHOLEY, K. E. Efficacy of two antibiotic regimens in the reduction of early dental implant failure: a pilot study. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, [s. l.], v. 43, n. 4, p. 487-490, abr. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24183737/>. Acesso em: 19 nov. 2021.

HE, X.; SHI, W. Oral microbiology: past, present and future. **International journal of oral science**, [s. l.], v. 01, n. 02, p. 47-58, maio 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20687296/>. Acesso em: 25 set. 2021.

INSUA, A.; MONJE, A.; WANG, H.; MIRON, R. J. Basis of bone metabolism around dental implants during osseointegration and peri-implant bone loss. **Journal of Biomedical Materials Research**, [s. l.], v. 105, n. 7, p. 2075-2089, jul. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28281321/>. Acesso em: 31 ago. 2021.

KANDAVALLI, S. R.; WANG, Q.; EBRAHIMI, M.; GODE, C.; DJAVANROODI, F.; ATTARILAR, S.; LIU, S. A Brief Review on the Evolution of Metallic Dental Implants: history, design, and application. **Frontiers in Materials**, [s. l.], v. 8, p. 1-16, 13 maio 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmats.2021.646383/full#refer1>. Acesso em: 28 nov. 2021.

LEGOUT, L.; BELTRAND, E.; MIGAUD, H.; SENNEVILLE, E. Antibiotic prophylaxis to reduce the risk of joint implant contamination during dental surgery seems unnecessary. **Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research**, [s. l.], v. 98, n. 8, p. 910-914, dez. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23158782/>. Acesso em 14 dez. 2021.

LIAW, K.; DELFINI, R. H.; ABRAHAMS, J. J. Dental implant complications. In: **Seminars in Ultrasound, CT and MRI**. WB Saunders, v. 36, n. 5. p. 427-433, out 2015. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0887217115000967>. Acesso em: 16 jul 2021.

LUND, B.; HULTIN, M.; TRANAEUS, S.; NAIMI-AKBAR, A.; KLINGE, B. Complex systematic review - Perioperative antibiotics in conjunction with dental implant placement. **Clinical Oral Implants Research**, [s. l.], v. 26, p. 1-14, 16 jun. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26080862/>. Acesso em: 09 maio 2021.

MARSH, P. D. In Sickness and in Health—What Does the Oral Microbiome Mean to Us? An Ecological Perspective. **Advances in Dental Research**, [S.L.], v. 29, n. 1, p. 60-65, 22 jan. 2018. SAGE Publications. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29355410/>. Acesso em: 26 maio 2021.

MAZZOCCHI, A.; PASSI, L.; MORETTI, R. Retrospective analysis of 736 implants inserted without antibiotic therapy. **Journal of Oral And Maxillofacial Surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, [s. l.], v. 65, n. 11, p. 2321-2323, nov. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17954332/>. Acesso em: 30 out. 2021.

MISHRA, S. K.; CHOWDHARY, R. Heat generated by dental implant drills during osteotomy-a review: heat generated by dental implant drills. **Journal of Indian Prosthodontic Society**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 131-143, fev. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24757349/>. Acesso em: 29 nov. 2021.

PERSSON, G. R.; RENVERT, S. Cluster of Bacteria Associated with Peri-Implantitis. **Clinical Implant Dentistry and Related Research**, [s. l.], v. 16, n. 6, p. 783-793, mar. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23527870/>. Acesso em: 20 jun. 2021.

RAMU, C.; PADMANABHAN, T. V. Indications of antibiotic prophylaxis in dental practice—Review. **Asian Pacific journal of tropical biomedicine**, [s. l.], v. 2, n. 9, p. 749-754, set. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23570007/>. Acesso em: 30 out. 2021.

ROBERTS, A. P.; MULLANY, P. Oral biofilms: a reservoir of transferable, bacterial, antimicrobial resistance. **Expert review of anti-infective therapy**, [s. l.] v. 8, n. 12, p. 1441-1450, dez. 2010. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/eri.10.106>. Acesso em: 08 ago. 2021.

ROMANDINI, M; TULLIO, I; CONGEDI, F; KALEMAJ, Z; D'AMBROSIO, M; LAFORI, A; QUARANTA, C; BUTI, J; PERFETTI, G. Antibiotic prophylaxis at dental implant placement: Which is the best protocol? A systematic review and network meta-analysis. **Journal of Clinical Periodontology**, [s. l.], n. 46, p. 382-395, fev. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30729548/> Acesso em: 10 agosto de 2021. albr

SÁNCHEZ, F. R.; ANDRÉS, C. R.; ARTEAGOITIA, I. Which antibiotic regimen prevents implant failure or infection after dental implant surgery? A systematic review and meta-analysis. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, [s. l.], v. 46, n. 4, p.

722-736, abr. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29550218/>. Acesso em: 27 set. 2021.

SUDA, K. J.; CALIP, G. S.; ZHOU, J.; ROWAN, S.; GROSS, A. E.; HERSHOW, R. C.; PEREZ, R. I.; MCGREGOR, J. C.; EVANS, C. T. Assessment of the Appropriateness of Antibiotic Prescriptions for Infection Prophylaxis Before Dental Procedures, 2011 to 2015. **Jama Network Open**, [s. l.], v. 2, n. 5, p. 1-15, maio 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31150071/>. Acesso em: 05 jun. 2021.

SWEENEY, L. C.; DAVE, J.; CHAMBERS, P. A.; HERITAGE, J. Antibiotic resistance in general dental practice--a cause for concern? **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [s. l.], v. 53, n. 4, p. 567-576, 25 fev. 2004. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article/53/4/567/782420>. Acesso em: 23 ago. 2021.

TONG, D. C.; ROTHWELL, B. R. ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN DENTISTRY: a review and practice recommendations. **The Journal of the American Dental Association**, [S.L.], v. 131, n. 3, p. 366-374, mar. 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10715929/>. Acesso em: 25 ago. 2021.