



MESTRADO EM ODONTOLOGIA

RENATA DE OLIVEIRA MAIRINK

**Estudo clínico prospectivo dos efeitos da terapia anti-
infecçiosa cirúrgica no tratamento da peri-implantite**

Guarulhos

2012

RENATA DE OLIVEIRA MAIRINK

**Estudo clínico prospectivo dos efeitos da terapia anti-
infecçiosa cirúrgica no tratamento da peri-implantite**

Dissertação apresentada à Universidade
Guarulhos para a obtenção do título de Mestre
em Odontologia

Área de concentração: Periodontia

Orientadora: Prof^a. Dra. Magda Feres

Co-orientador: Prof^o. Dr. Jamil A. Shibli

Guarulhos

2012

M228e MAIRINK, Renata de Oliveira
Estudo clínico prospectivo dos efeitos da terapia anti-infecciosa cirúrgica no tratamento da peri-implantite. / Renata de Oliveira Mairink. Guarulhos, 2012.
40 f. : il. ; 31 cm

Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Centro de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão, Universidade Guarulhos, 2012.
Orientador: Prof. Dr. Jamil Awad Shibli
Bibliografia: f.

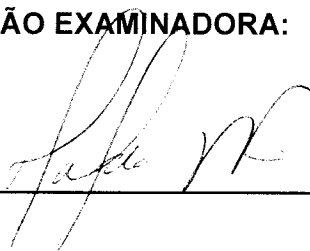
1. peri-implantite. 2. implantes dentários. 3. terapia anti-infecciosa. 4. jato de bicarbonato de sódio e curetas. I. Título. II. Universidade Guarulhos.

CDD 22st 617.6

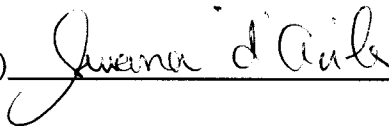
A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Dissertação de MESTRADO, intitulada “ESTUDO CLÍNICO PROSPECTIVO DOS EFEITOS DA TERAPIA ANTI-INFECCIOSA CIRÚRGICA NO TRATAMENTO DA PERI-IMPLANTITE” em sessão pública realizada em 29 de Fevereiro de 2012, considerou a candidata RENATA DE OLIVEIRA MAIRINK aprovada.

COMISSÃO EXAMINADORA:

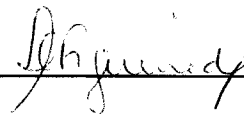
1. Profa. Dra. Magda Feres (UnG)



2. Profa. Dra. Susana D'Avila (ADOCI)



3. Profa. Dra. Luciene Cristina de Figueiredo (UnG)



Guarulhos, 29 de Fevereiro de 2012.

SUMÁRIO

1. Introdução	09
2. Proposição	12
3. Materiais e Métodos	13
3.1. Seleção da Amostra	13
3.2. Critérios de Inclusão e Exclusão	13
3.3. Delineamento do Experimental	14
3.4. Terapia Cirúrgica	15
3.5. Avaliação Clínica	16
3.6 Calibração dos Examinadores.....	17
3.7 Análise Estatística	18
4. Resultados	19
5. Discussão	27
6. Conclusão	32
7. Bibliografia	33

1. INTRODUÇÃO

A osseointegração foi definida por Bränemark et al. (1969), como sendo a aposição de tecido ósseo ao redor do implante dental sem a formação de tecido fibroso entre esse tecido e a superfície do implante (ESPOSITO et al., 1999). Os implantes osseointegrados têm apresentado altos índices de sucesso (ROOS-JÄNSAKER et al., 2006, NOROWSKI e BUMGARDER, 2009); porém, pode ocorrer a perda do implante.

As falhas relacionadas ao sucesso do tratamento com implantes osseointegrados são normalmente classificados em precoce e tardia. A falha precoce acontece quando não ocorre a osseointegração e normalmente está associada a diversos fatores relacionados ao hospedeiro, como o consumo exagerado de cigarros, doenças sistêmicas, qualidade e quantidade óssea do leito receptor. As falhas precoces também podem estar relacionadas a algum problema durante o procedimento cirúrgico, como o excesso de trauma, super aquecimento ósseo ou contaminação bacteriana. A estabilidade inicial do implante também pode interferir no sucesso imediato da osseointegração (ESPOSITO, 1998; FERES et al., 2008; QUIRYNEN, 2002; SHIBLI et al., 2005,). A falha tardia ocorre normalmente após a instalação de carga protética gerando uma perda da osseointegração previamente obtida, (ESPOSITO et al., 1998; QUIRYNEN et al., 2002). Esta falha tardia, também chamada de peri-implantite, está associada à contaminação da superfície dos implantes por bactérias patogênicas (SAKKA e COULTHARD, 2011; SHIBLI, 2008). As perdas precoces ou tardias podem ter como fator secundário a sobrecarga oclusal (ESPOSITO, 1998; SAKKA e COULTHARD, 2011).

O termo peri-implantite foi introduzido no final da década de 80 (MOMBELLI et al., 1987), e definido como um processo infeccioso que produz inflamação dos tecidos ao redor do implante osseointegrado em função, resultando muitas vezes em perda óssea e até mesmo na perda do implante (ALBREKTSSON e ISIDOR, 1994; MOMBELLI e LANG, 1998). Já a mucosite se refere a um processo infeccioso/inflamatório reversível confinado aos tecidos moles ao redor do implante (ESPOSITO et al., 1998; KLINGE, 2005; LANG e BERGLUNDH, 2011;).

A peri-implantite, assim como a periodontite, é uma doença complexa, causada por bactérias patogênicas como a *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola* e *Tannerella forsythia*. que colonizam a cavidade oral, incluindo as superfícies dos dentes e dos implantes (MOMBELLI e DÉCAILLET, 2011; SHIBLI et al., 2008). Esses patógenos produzem endotoxinas que induzem a produção de citocinas, aumentando o infiltrado inflamatório e a liberação de enzimas proteolíticas que são as principais responsáveis pela destruição dos tecidos peri-implantares (KIVELA-RAJAMAKI et al., 2003; KLINGE et al., 2002; MOMBELLI, 1999; MOMBELLI e LANG, 1998).

Os tratamentos anti-infecciosos propostos para a peri-implantite são similares aos utilizados para as infecções periodontias. Os mais comuns são o debridamento mecânico não-cirúrgico (CHARALAMPAKIS et al., 2011_a), ou cirúrgico (MÁXIMO et al., 2009) das superfícies dos implantes, além da combinação da descontaminação mecânica e antissépticos (GOODSON et al., 2004; MANDEL, 1988), antibióticos locais (TORRES et al., 2000.), sistêmicos (HEITZ-MAYFIELD et al., 2012) e aplicação de lasers (HAAS et al., 2000; SHIBLI et al., 2003_{a,b}, 2004, 2006), ou eliminação cirúrgica da bolsa peri-implantar (SERINO e TURRI, 2011).

Após essa fase de tratamento anti-infeccioso, diferentes técnicas foram propostas na tentativa de se obter a restauração da arquitetura peri-implantar. (HÄMMERLE et al., 1995; MOMBELLI et al., 2001). Estudos realizados em animais (ERICSSON et al., 1996; SCHOU et al., 2003; SHIBLI et al., 2003_b, 2006) e ensaios clínicos em seres humanos (HÄMMERLE et al., 1995; BEHNEKE et al., 2000; HASS et al., 2000; KHOURY e BUCHMANN, 2001; MOMBELLI et al., 2001; SCHWARZ et al., 2005; ROMEO et al., 2004) mostram que o fator determinante para o aumento do percentual de preenchimento ósseo está na descontaminação de toda a área peri-implantar associada à supressão dos patógenos periodontais (BEHNEKE et al., 2000; HÄMMERLE et al., 1995; HASS et al., 2000; KLINGE et al., 2002; ROOS-JÄNSAKER et al., 2003; SHIBLI et al., 2003_b).

Até hoje poucos estudos prospectivos avaliaram os efeitos clínicos e microbiológicos dos diferentes tipos de terapias utilizadas no tratamento da peri-implantite. Uma extensa revisão da literatura publicada por Renvert et al. (2008) sobre terapias peri-implantares não-cirúrgicas (mucosite e peri-implantite) listou apenas 24 estudos publicados sobre esse tema até novembro de 2007. Dentre esses, o único estudo que avaliou os efeitos da descontaminação não-cirúrgica no

tratamento da peri-implantite concluiu que essa terapia não resultou em melhora consistente das lesões peri-implantares (KARRING et al., 2005). Essa falta de efetividade pode estar relacionada com a dificuldade de se alcançar a perfeita descontaminação dos implantes sem o acesso cirúrgico. Logo, o debridamento em campo aberto tem sido proposto com objetivo de aperfeiçoar a descontaminação das superfícies dos implantes. Quase a totalidade dos estudos até hoje associaram a terapia de debridamento com acesso cirúrgico a algum antibiótico sistêmico (HEITZMAYFIELD et al., 2012). Até hoje, apenas um estudo prospectivo (MÁXIMO et al., 2009) avaliou os efeitos dessa terapia sem a associação de antibióticos sistêmicos, em 20 implantes com peri-implantite após 3 meses tratamento.

Considerando a carência de estudos sobre o efeito das técnicas anti-infecciosas no tratamento das peri-implantites, a realização de estudos prospectivos preferencialmente envolvendo um número maior de implantes e com um período mais longo de avaliação tem sido sugerida (RENVERT et al., 2008). Particularmente, o esclarecimento dos efeitos da terapia de acesso cirúrgico somente, sem a combinação de antimicrobianos, pode ser importante tanto para a utilização clínica direta dessa terapia quanto para sua utilização como terapia controle em estudos clínicos randomizados.

2. PROPOSIÇÃO

O objetivo desse estudo foi descrever os efeitos clínicos da terapia anti-infecciosa em campo aberto no tratamento da peri-implantite.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Seleção da Amostra

Foram selecionados 25 indivíduos que procuraram atendimento odontológico na Clínica de Odontologia da Universidade Guarulhos, e se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão. A seleção foi realizada por um único examinador previamente calibrado (R.O.M) (ver item 3.6: *Calibração dos examinadores*). A participação na pesquisa foi voluntária e os sujeitos selecionados assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido segundo a Resolução nº196/96 das Normas do Conselho Nacional de Saúde, contendo informações a respeito da pesquisa. Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Guarulhos.

3.1. Critérios de inclusão e exclusão dos indivíduos envolvidos no estudo.

Os critérios de inclusão foram:

- indivíduos de ambos os gêneros com idade entre 18-70 anos;
- boa saúde geral;
- mínimo de 1 implante, instalado e com prótese há no mínimo 1 ano, com peri-implantite não tratada (profundidade de sondagem ≥ 5 mm, sangramento à sondagem e/ou supuração, e perda óssea radiográfica envolvendo 2 mm da borda do implante até o limite infra-ósseo (CHARALAMPAKIS et al. 2011_b).

Os critérios de exclusão foram:

- presença de lesões nos tecidos da cavidade oral;
- presença de periodontite avançada não tratada caracterizada por: mobilidade/perda óssea extensa do osso alveolar ou inserção periodontal definidos pela presença de

mais de 6 sítios com profundidade de sondagem > 5 mm e com sangramento à sondagem;

-presença de lesões de cárie que necessitassem de tratamento restaurador imediato;

-diabetes;

- uso de antibióticos ou enxaguatórios terapêuticos nos 90 dias anteriores ao estudo;

- indivíduos incapazes de realizar o controle de placa supragengival, devido ao delineamento impróprio de próteses;

- participação em outro estudo no clínico nos últimos 90 dias anteriores ao estudo;

- gestantes ou lactantes;

- história de alergia aos bicarbonato de sódio;

- uso abusivo de álcool ou drogas;

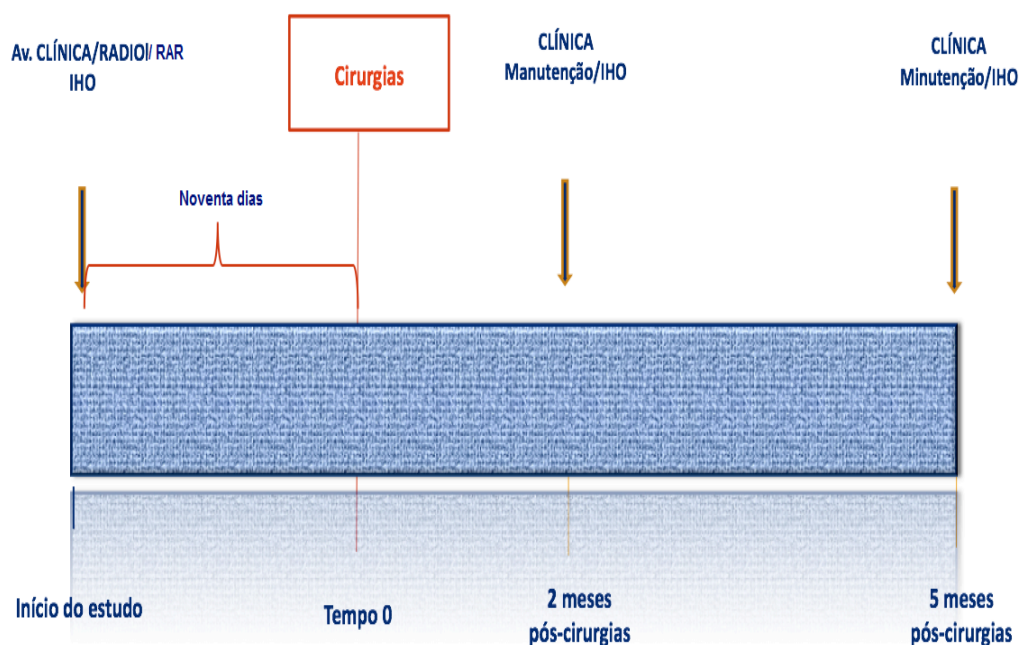
- condição local ou sistêmica que comprometa a cicatrização pós-operatória;

- uso regular de anti-inflamatórios ou alguma prescrição médica que possa interferir no delineamento do estudo.

3.3 Delineamento experimental

No tempo inicial todos os indivíduos ($n=25$) foram submetidos à anamnese, exame radiográfico e exame clínico periodontal. Foram obtidos os dados de todos os dentes presentes (periograma completo) assim como radiografias periapicais para o diagnóstico da peri-implantite. Logo após, os indivíduos receberam adequação do meio e profilaxia profissional para remoção do biofilme supra gengival, assim como instrução de higiene oral nos dentes e nos implantes. Noventa dias após, os implantes com peri-implantite receberam a terapia cirúrgica e os indivíduos retornaram após dez dias para remoção das suturas. Os indivíduos foram avaliados clinicamente (periograma completo para dentes e implantes) aos 2 e 5 meses após os procedimentos cirúrgicos. A Figura 1 apresenta o desenho do estudo.

Figura-1 Desenho Experimental do estudo.



3.4 Terapia cirúrgica

Todos pacientes receberam uma dose única de dexametasona (4mg) antes do procedimento cirúrgico. As cirurgias foram realizadas sob anestesia local (lidocaína 2%) com incisões intra-sulculares com o auxílio da lâmina 15c, com o objetivo de se obter um retalho horizontal que se estendesse além do dente/implante adjacente. Um retalho total vestibular e lingual foi descolado. O tecido de granulação foi removido para expor as roscas do implante e o defeito ósseo e a superfície do implante foi raspada com curetas periodontais Gracey do tipo mini-five até que estivesse visualmente livre de placa e cálculo. Logo em seguida a descontaminação das superfícies dos implantes foi finalizada com o auxílio de um jato de bicarbonato (Profi Neo – Dabi Atlante – Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil). A seguir foi feita uma intensa irrigação local com solução soro fisiológico estéril a 9%, para remover o bicarbonato de sódio. O retalho foi reposicionado na posição original e estabilizado

com suturas do tipo simples com fio de nylon 5-0 (Nylon 5-0, Ethicon Inc. Jonson & Jonson Company, Somerville, NJ, EUA).

Com o objetivo de minimizar a sintomatologia dolorosa, os pacientes receberam analgésico (Dipirona Sódica 500mg, 35 gotas de 6/6 horas). Caso o paciente relatasse alergia à medicação proposta, a segunda opção foi o uso de Paracetamol 750mg, 35 gotas de 6/6 horas, enquanto persistisse a dor.

3.5 Avaliações clínicas

O exame clínico periodontal/peri-implantar foi realizado por um único examinador (R.O.M.) previamente calibrado (ver item 3.6: Calibração dos examinadores) utilizando uma sonda periodontal manual do tipo Carolina do Norte (PCPUNC 15 Hu-friedy Mfg Co Inc. Chigago IL). As mensurações foram realizadas em 6 faces do dente/implante (mésio-vestibular, médio-vestibular, disto-vestibular, mésio-lingual, médio-lingual e disto-lingual) e anotadas em fichas clínicas elaboradas para tal finalidade. Os seguintes parâmetros clínicos foram avaliados:

a) Índice de Placa Visível (IPV): presença (escore 1) ou ausência (escore 0) de placa supra gengival visível. Os terceiros molares e dentes com restauração cervical ou coroas protéticas foram excluídos dessa avaliação.

b) Índice de Sangramento Gengival (ISG): presença (escore 1) ou ausência (escore 0) de sangramento da gengiva marginal, após percorrer levemente a sonda periodontal ao longo do sulco gengival;

c) Profundidade de Sondagem (PS): distância, em milímetros, entre a margem gengival livre ou ombro do implante e a porção mais apical sondável do sulco/bolsa periodontal/ peri-implantar.

d) Nível Clínico de Inserção (NCI): distância, em milímetros, entre a junção cimento-esmalte ou ombro do implante e a porção mais apical do sulco/bolsa periodontal/ peri-implantar.

e) Sangramento à Sondagem (SS): presença (escore 1) ou ausência (escore 0) de sangramento, após 15 segundos da sondagem com a sonda periodontal milimetrada dos dentes/implantes.

f) Supuração (SUP): presença (escore 1) ou ausência (escore 0) de supuração espontânea ou após 15 segundos da sondagem com a sonda periodontal milimetrada dos dentes/implantes.

3.6 Calibração dos examinadores

A metodologia empregada para a calibração dos examinadores foi preconizada por Araújo et al., (2003). Foram avaliados o erro padrão da medida (e.p.m) e o erro médio percentual (e.m.p) para os parâmetros clínicos contínuos (profundidade de sondagem, nível clínico de inserção e perda óssea vertical). O e.p.m e e.m.p intra-examinador foram respectivamente de 0,2 mm e 5,6% para a profundidade de sondagem; 0,33mm e 8,6% para nível clínico de inserção, e 0,18 mm e 2,9% para perda óssea vertical. Para as variáveis categóricas (índice de placa, sangramento à sondagem e supuração), considerando a presença ou ausência do parâmetro clínico, foi realizada a média do nível de concordância para o examinador obtendo-se concordância superior a 93% (Teste Kappa).

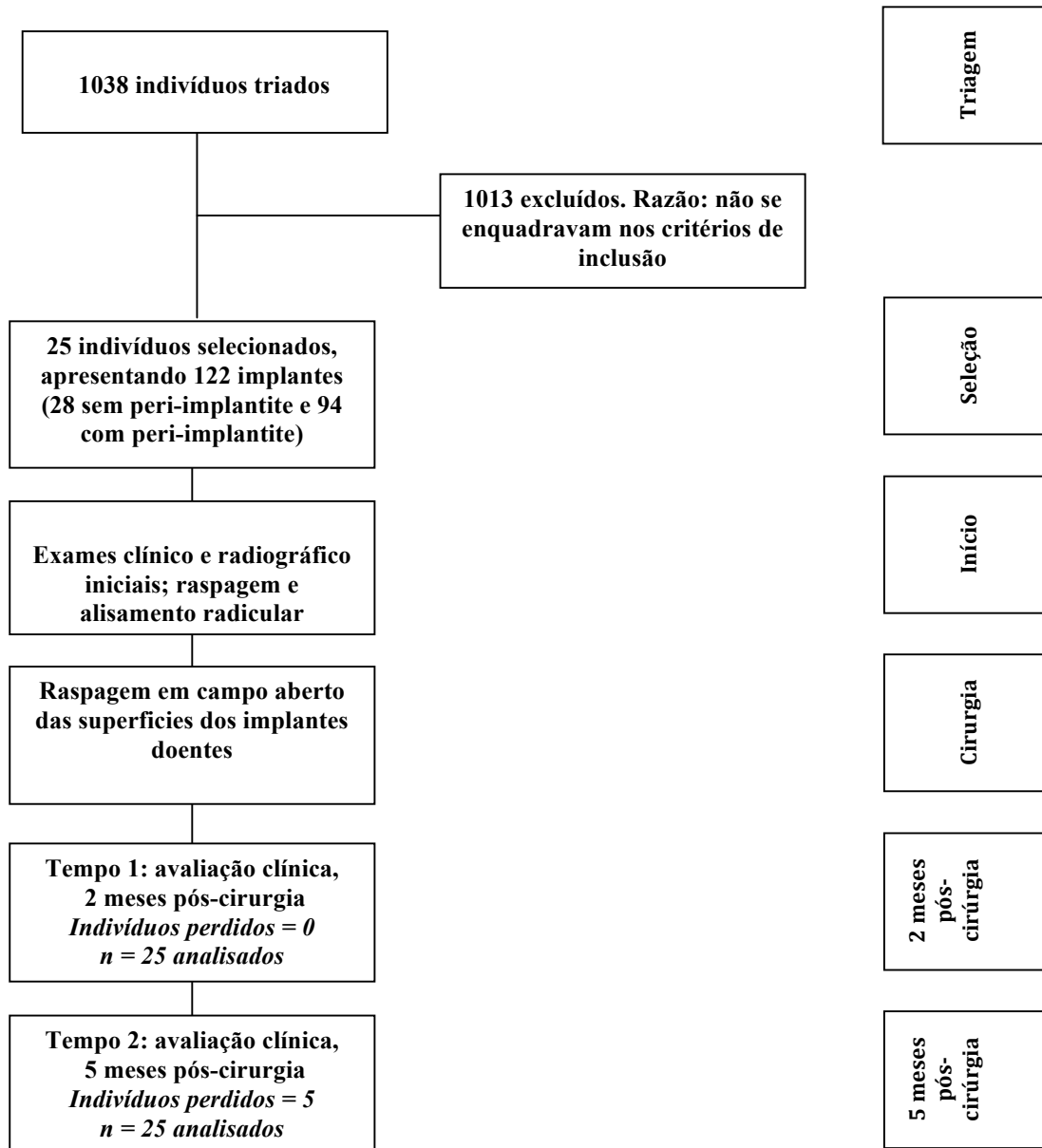
3.7. Análise Estatística

A média das mensurações clínicas de profundidade de sondagem e nível clínico de inserção, assim como a média da porcentagem de sítios apresentando placa visível, sangramento gengival, sangramento à sondagem e supuração para os dados de boca toda, e para os dados de todas as faces do implante com peri-implantite e para a face com maior profundidade de sondagem do implante com peri-implantite foram computados para cada indivíduo e depois dentro do grupo nos diferentes tempos de avaliação. As diferenças entre os tempos experimentais foram avaliadas utilizando o teste Friedman e teste Dunn para comparações múltiplas. A significância estatística foi estabelecida em 5% ($p < 0,05$). Análise *intention-to-treat* com a última observação sendo repetida posteriormente foi utilizada nesse estudo.

4. Resultados

A Figura 2 apresenta o fluxograma do estudo. Foram incluídos nesse estudo um total de 25 pacientes, que apresentavam 122 implantes, sendo 94 com peri-implantite e 28 sem peri-implantite. Cinco indivíduos foram perdidos após a avaliação de 2 meses pós-cirurgia. Os dados desses sujeitos foram repetidos aos 5 meses de avaliação. Apenas um implante de uma paciente que apresentava 14 implantes com peri-implantite foi perdido durante o estudo, logo após a fase cirúrgica.

Figura 2 - Desenho experimental e fluxograma do estudo.



A Tabela 1 apresenta os dados demográficos e clínicos para a caracterização da amostra estudada. A idade média dos indivíduos foi de $56 \pm 8,7$ anos, sendo 18 do gênero feminino e 7 do masculino, dois indivíduos eram fumantes e 12 totalmente edêntulos.

Tabela 1 Dados demográficos e caracterização clínica da amostra

Variável	
Fumantes	2
Gênero (M/F)	7/18
Totalmente edêntulos	12
Idade (média \pm DP)	$56,0 \pm 8,7$
<i>Média do número total (\pm DP) de:</i>	
Dentes	$14,08 \pm 9,38$
Implantes	$5,08 \pm 2,90$
Implantes saudáveis	$1,44 \pm 3,64$
Implantes com peri-implantite	$3,64 \pm 2,54$

M, masculino; F, feminino; DP, desvio padrão

Quanto às prótese suportadas pelos implantes com peri-implantite, dos 25 indivíduos incluídos no estudo, 13 apresentavam próteses múltiplas (11 parafusadas e 2 cimentadas), 6 próteses do tipo protocolo (5 parafusada e 1 cimentada), 5 unitárias (4 parafusadas e 1 cimentada) e 1 indivíduo apresentava overdenture. A maioria das próteses estavam bem adaptadas e bem adequadas para receberem uma correta higienização.

As médias dos parâmetros clínicos avaliados em cada tempo experimental estão apresentadas nas Tabelas 2, 3 e 4, para os dados de boca toda, implantes com peri-implantite e sítio mais profundo dos implantes tratados com cirurgia, respectivamente.

Foi observada uma redução estatisticamente significativa aos 2 e 5 meses pós-cirurgia nas médias de PS, SS e SUP para a avaliação de boca toda (Tabela 2), e dos implantes com peri-implantite (Tabela 3). Os implantes doentes apresentavam uma média de PS de $4,60 \pm 1,05$ no início de estudo, que foi reduzida para $3,82 \pm 0,79$ e $3,76 \pm 0,10$ aos 2 e 5 meses pós-cirurgias, respectivamente ($p < 0,05$). Houve também uma discreta melhora no NCI ao longo do tempo na boca toda e nos implantes tratados por cirurgia, porém sem significância estatística.

A avaliação do sítio mais profundo de cada implante tratado mostrou uma redução estatisticamente significativa na PS e SS aos 2 e 5 meses pós-cirurgia. Houve uma redução de $1,05 \pm 2,30$ mm na PS entre o tempo inicial e 5 meses de avaliação, além de uma redução de $96,0 \pm 20,0$ para $29,2 \pm 46,4$ no percentual dos sítios que apresentaram sangramento à sondagem entre esses dois tempos (Tabela 4).

Tabela 2 - Média dos parâmetros clínicos (\pm DP) de boca toda nos tempos inicial, dois e cinco meses após as cirurgias (n = 25 pacientes).

Variáveis	Tempos de avaliação			Teste Friedman (valor de p)
	Início	2 meses pós-cirurgia	5 meses pós-cirurgia	
PS	2,9 \pm 0,92 ^A	2,5 \pm 0,72 ^B	2,4 \pm 0,62 ^B	0,000
NIC	4,3 \pm 1,0	4,2 \pm 0,7	4,1 \pm 0,67	0,250
IP (%)	24,0 \pm 28,4	31,6 \pm 31,3	30,3 \pm 32,5	0,963
IG (%)	18,0 \pm 25,8	21,2 \pm 36,7	22,1 \pm 36,1	0,444
SS (%)	16,1 \pm 13,7 ^A	7,2 \pm 10,3 ^B	8,0 \pm 10,0 ^B	0,356
SUP (%)	3,5 \pm 7,1 ^A	1,5 \pm 3,3 ^B	1,8 \pm 4,0 ^B	0,001

As diferenças significativas entre os tempos experimentais foram avaliadas inicialmente pelo teste de Friedman, e a seguir entre os pares de tempos experimentais pelo teste Dunn de comparações múltiplas (significâncias estão representadas por letras distintas). *PS*, profundidade de sondagem; *NIC*, nível de inserção clínico; *IP*, índice de placa; *IG*, inflamação gengival; *SS*, sangramento à sondagem; *SUP*, supuração; *DP*, desvio padrão.

Tabela 3 - Média dos parâmetros clínicos (\pm DP) dos implantes com peri-implantite nos tempos inicial, dois meses e cinco meses após as cirurgias (n = 25 pacientes).

Variáveis	Tempos de avaliação			Teste Friedman (valor de p)
	Início	2 meses pós-cirurgia	5 meses pós-cirurgia	
PS	4,60 \pm 1,05 ^A	3,82 \pm 0,79 ^B	3,76 \pm 0,10 ^B	0,000
NIC	4,81 \pm 0,94	4,65 \pm 0,70	4,50 \pm 0,89	0,549
IP (%)	15,4 \pm 27,9	15,9 \pm 30,8	9,1 \pm 19,6	0,112
IG (%)	20,8 \pm 38,0	15,0 \pm 34,4	19,1 \pm 34,7	0,395
SS (%)	53,4 \pm 21,9 ^A	13,8 \pm 21,1 ^B	21,7 \pm 28,6 ^B	0,000
SUP (%)	16,1 \pm 14,6 ^A	1,8 \pm 4,3 ^B	3,5 \pm 9,2 ^B	0,000

As diferenças significativas entre os tempos experimentais foram avaliadas inicialmente pelo teste de Friedman, e a seguir entre os pares de tempos experimentais pelo teste Dunn de comparações múltiplas (significâncias estão representadas por letras distintas). PS, profundidade de sondagem; NIC, nível de inserção clínico; IP, índice de placa; IG, inflamação gengival; SS, sangramento à sondagem; SUP, supuração; DP, desvio padrão.

Tabela 4 - Média dos parâmetros clínicos (\pm DP) do sítio mais profundo de cada implante com peri-implantite nos tempos inicial, dois meses e cinco meses após as cirurgias (n = 25 pacientes).

Variáveis	Tempos de avaliação			Teste Friedman (valor de p)
	Início	2 meses pós-cirurgia	5 meses pós-cirurgia	
PS	6,88 \pm 2,37 ^A	5,84 \pm 1,99 ^B	5,83 \pm 2,18 ^B	0,002
NIC	7,24 \pm 1,96	6,68 \pm 1,57	6,83 \pm 1,90	0,180
IP (%)	16,0 \pm 37,4	16,0 \pm 37,4	12,5 \pm 33,8	0,900
IG (%)	20,0 \pm 40,8	12,0 \pm 33,2	16,7 \pm 38,1	0,524
SS (%)	96,0 \pm 20,0 ^A	24,0 \pm 43,6 ^B	29,2 \pm 46,4 ^B	0,000
SUP (%)	32,0 \pm 47,6	16,0 \pm 37,4	16,7 \pm 38,1	0,282

As diferenças significativas entre os tempos experimentais foram avaliadas inicialmente pelo teste de Friedman, e a seguir entre os pares de tempos experimentais pelo teste Dunn de comparações múltiplas (significâncias estão representadas por letras distintas). PS, profundidade de sondagem; NIC, nível de inserção clínico; IP, índice de placa; IG, inflamação gengival; SS, sangramento à sondagem; SUP, supuração; DP, desvio padrão.

A Tabela 5 mostra o número de implantes e de indivíduos que apresentavam pelo menos um sítio com PS \geq 5mm e SS/SUP ao longo do estudo (Critério de sucesso/falha do tratamento de peri-implantite de acordo com Charalampakis et al., 2011_a). Nota-se que aos 5 meses pós-cirurgia foi obtido sucesso terapêutico em 76 dos 94 implantes tratados, e 15 dos 25 indivíduos inicialmente incluídos no estudo não apresentavam mais nenhum implante com essa característica clínica.

Tabela 5 - Número e (percentual) de implantes/indivíduos apresentando pelo menos um sítio com profundidade de sondagem (PS) >5mm e sangramento a sondagem (SS)* ao longo do estudo.

Unidade amostral	Variável (PS ≥ 5 mm com SS/ SUP)	Tempo		
		Início	2 meses pós cirurgia	5 meses pós cirurgia
Implantes	Presença	94 (100%)	19 (20,2%)	18 (19,1%)
	Ausência	0	75 (79,8%)	76 (80,9%)
Indivíduos	Presença	25 (100%)	11 (44,0%)	10 (40,0%)
	Ausência	0	14 (56,0%)	15 (60,0%)

* Critério de sucesso/falha do tratamento de peri-implantite de acordo com Charalampakis et al. 2011_a

5. DISCUSSÃO

O presente estudo descreveu os efeitos clínicos da terapia de raspagem em campo aberto no tratamento da peri-implantite. Esse tema foi escolhido devido à carência de dados na literatura sobre esse assunto. Poucos estudos até hoje avaliaram os efeitos das diferentes formas de tratamento da peri-implantite, incluindo técnicas não-cirúrgicas (RENVERT et al., 2008) ou cirúrgicas (CLAFFEY et al., 2008). Uma vez que as técnicas não-cirúrgicas têm mostrado altos índices de insucesso (RENVERT et al., 2008) o estudo das terapias cirúrgicas é fundamental para que se estabeleça tratamentos mais específicos e efetivos para as peri-implantites.

Claffey et al. (2008), publicaram uma extensa revisão da literatura com o objetivo de fazer uma análise crítica de todos os estudos aceitos para publicação até novembro de 2007 sobre os efeitos de terapias cirúrgicas no tratamento das peri-implantites. Quarenta e três estudos foram selecionados. Desses, apenas 13 foram realizados em humanos, e um único estudo avaliou a efetividade da descontaminação dos implantes utilizando acesso cirúrgico em combinação com antibióticos sistêmicos (LEONHARDT et al., 2003). Os demais 12 estudos relatados na revisão de Claffey et al., (2008), avaliaram outros tipos de cirurgia, como retalhos reposicionados apicalmente (ROMEO et al., 2007) e cirurgias para a realização de enxertos ósseos (BEHNEKE et al., 2000) ou para a colocação de membranas para regeneração óssea guiada (JOVANOVIC et al., 1993). Esses autores ressaltaram que a evidência disponível na literatura para o tratamento cirúrgico da peri-implantite era ainda muito limitado. Infelizmente, pouca informação adicional se tornou disponível sobre esse tema desde a publicação dessa revisão, em 2008. Por esse motivo, o presente estudo foi desenhado com o intuito de avaliar os efeitos da descontaminação em campo aberto no tratamento da peri-implantite.

O protocolo de descontaminação utilizado nessa pesquisa foi sugerido por Máximo et al., (2009) e incluiu debridamento mecânico da superfície dos implantes em campo aberto e a utilização do jato de bicarbonato. A única diferença no protocolo de tratamento proposto por Máximo et al., (2009) e o do presente estudo foi o tipo de cureta utilizada. Enquanto Máximo et al., (2009) utilizaram curetas de

teflon para a realização do debridamento peri-implantar, nessa pesquisa foram utilizadas curetas metálicas. Alguns autores questionam a utilização das curetas metálicas, uma vez que esses instrumentos podem levar a ranhuras na superfície dos implantes (MATARASSO et al., 1996; SHIBLI et al., 2004, 2005, 2006) e eventualmente prejudicar a cicatrização das áreas tratadas. Porém, um estudo recente que acompanhou por três anos a estabilidade de implantes tratados para peri-implantite em 38 indivíduos, sugeriu que essas ranhuras não alteram o processo regenerativo (ROOS-JÄNSAKER et al., 2011). Além disso, estudos anteriores que utilizaram curetas de teflon ou de plástico sugeriram que o debridamento com estes instrumentos é muitas vezes ineficaz na remoção de todo o biofilme e cálculo da superfície peri-implantar (ROOS-JÄNSAKER et al., 2007; SHIBLI et al., 2006).

Esse estudo avaliou um total de 94 implantes em 25 indivíduos. A classificação de peri-implantite varia sobremaneira na literatura, e infelizmente uma classificação padrão ainda não está disponível. Logo, optamos por utilizar uma classificação recente proposta por Charalampakis et al., (2011_b), que é a presença de pelo menos um sítio com PS \geq 5 mm apresentando SS e/ou SUP, além de perda óssea radiográfica \geq 1.8 mm. Para facilitar a padronização da leitura das radiografias, no presente estudo estabelecemos que o implante fosse incluído se apresentasse perda óssea radiográfica \geq 2.0 mm. Os dados iniciais mostraram que os implantes doentes apresentavam uma média de PS igual a 4,6 mm (\pm 1,05) quando os 6 sítios foram considerados, e uma média de 6,88 mm (\pm 2,37) quando apenas o sítio mais profundo de cada implante doente foi considerado. Infelizmente, não há como comparar esses dados com os de Charalampakis et al. (2011_b), uma vez que esses autores não apresentam média de PS no referido artigo. Porém, por meio da avaliação de resultados descritos por outros autores, pode-se perceber que a severidade da amostra selecionada está diretamente relacionada aos critérios de inclusão utilizados, principalmente ao critério de perda óssea. Por exemplo, Ferrari et al., (2008) utilizaram um critério de inclusão semelhante ao do presente estudo; porém, definiram um mínimo de 3 mm de perda óssea radiográfica, ao invés dos 2 mm utilizados no presente estudo. Com isso, o estudo de Ferrari et al. (2008) acabou por selecionar um grupo de peri-implantites ligeiramente mais avançada, apresentando PS= 5,58 mm (\pm 1,36) e PS= 7,60 mm (\pm 1,89) para a média dos implantes e do sítio mais profundo, respectivamente. Já em um outro

estudo, publicado por Máximo et al. (2009), esses valores foram ainda maiores: 7,5 mm ($\pm 2,2$) e 8,0 mm ($\pm 2,2$), respectivamente. Esses autores utilizaram o mesmo critério de PS utilizado no presente estudo e no estudo de Ferrari et al. (2008) (pelo menos um sítio com $PS \geq 5$ mm); porém, foi utilizado um critério adicional de perda óssea: o envolvimento de pelo menos 3 espiras dos implantes afetados.

Os dados longitudinais do presente estudo mostraram que houve uma melhora nos parâmetros clínicos peri-implantares após ao tratamento. Foi observada uma redução estatisticamente significativa na média dos parâmetros de PS, SS e SUP aos 2 e 5 meses após os procedimentos cirúrgicos (Tabela 3). Entre os tempos inicial e 5 meses pós-cirurgia houve uma média de 0,84 mm de redução na média de PS e de 0,31 no ganho médio de NCI. Porém, o ganho de inserção clínica não foi estatisticamente significativo. Ao nosso conhecimento, o único estudo prospectivo que avaliou a terapia de descontaminação em campo aberto para o tratamento da peri-implantite sem a utilização concomitante de antibióticos sistêmicos foi publicado por Máximo et al., (2009). Vinte implantes com peri-implantite, em 13 indivíduos, foram tratados por meio de raspagem das superfícies dos implantes com curetas de teflon e aplicação de jato de bicarbonato, com acesso cirúrgico. Foi observada uma redução na PS de $7,5 \pm 2,2$ mm no início do estudo para $4,4 \pm 1,1$ mm aos 3 meses após as cirurgias. Ou seja, uma redução média de 3,1 mm. Além disso, os autores reportaram uma redução de aproximadamente 2,4 mm no NCI. Esses resultados foram bem superiores aos obtidos no presente estudo, que mostrou uma média de redução na PS de $4,7 \pm 1,2$ mm para $3,4 \pm 1,0$ mm entre o início do estudo e 5 meses após as cirurgias (redução de 1,3 mm), e uma redução de 0,3 mm no NCI. Um fator importante que provavelmente influenciou essas diferenças foi o fato dos implantes no trabalho de Máximo et al., (2009) terem apresentado médias mais altas de PS e NCI no início do estudo. Sabe-se que quanto maior esses valores, maior será também a amplitude do ganho pós-tratamento. Logo, pode-se dizer que o estudo de Máximo et al. (2009) avaliou uma amostra apresentando doença peri-implantar mais avançada do que a do presente estudo.

Um dado importante do presente estudo se refere ao percentual de resolução dos casos de peri-implantite, tanto na avaliação dos implantes quanto na avaliação dos indivíduos como unidade amostral (Tabela 5). Da mesma forma que os critérios para a definição da presença de peri-implantite não estão bem definidos

na literatura, o mesmo ocorre para os critérios de avaliação do sucesso terapêutico, que também não estão bem estabelecidos. O critério escolhido para definição de sucesso terapêutico no presente estudo foi proposto por Charalampakis et al., (2011_a): “presença de pelo menos um sítio com PS \geq 5 mm com SS e/ou SUP após a terapia”. Aos 5 meses pós-terapia, foi observado um percentual de sucesso de 80,9% dos implantes em 60% dos indivíduos (Tabela 5). É difícil estabelecer comparações diretas em relação a esses resultados, uma vez que o único estudo prospectivo que utilizou a mesma terapia do presente estudo (MÁXIMO et al., 2009) não realizou esse tipo de avaliação. O estudo de Charalampakis et al. (2011_a) foi retrospectivo e envolveu 245 pacientes com pelo menos um implante com peri-implantite tratados e acompanhados de 9 meses a 13 anos. Do total de indivíduos incluídos, 226 receberam tratamentos cirúrgicos; porém, apenas 48 sem a associação de antibióticos sistêmicos. Toda a avaliação desse estudo foi feita utilizando o indivíduo como unidade amostral, e foi demonstrado um percentual de sucesso de 77%, um pouco mais alto do que o percentual de 60% obtido no presente estudo. Infelizmente, os autores não apresentam o percentual de sucesso por tipo de tratamento, o que facilitaria a comparação com os nossos resultados. Porém, esse maior percentual de sucesso obtido no estudo de Charalampakis et al., (2011_a) pode estar relacionado ao fato da maioria dos indivíduos terem sido tratados com a combinação de debridamento em campo aberto e antibióticos sistêmicos. Apesar de que estudos clínicos randomizados sobre a efetividade da combinação de debridamento mecânico e antibióticos sistêmicos no tratamento da peri-implantite ainda não estão descritos na literatura, essa associação tem se mostrado bastante eficaz no tratamento da periodontite (GUERRERO et al., 2005; Mestnik et al., 2010; Silva et al., 2011; AIMETTI et al., 2011).

O ponto forte desse estudo foi o fato de ter sido o primeiro a descrever o efeito da terapia de descontaminação em campo aberto aos 5 meses pós-tratamento, em uma amostra de 25 pacientes e 94 implantes. Essa será uma contribuição importante para a literatura nesta área, uma vez que o único estudo prospectivo publicado com essa terapia apresentou resultados em um período mais curto (3 meses) em uma amostra menor. Porém, esse estudo também apresenta limitações, como o fato de não ter sido concebido como um estudo clínico aleatorizado e controlado. Porém, os resultados aqui demonstrados com a utilização dessa terapia podem ajudar a validá-la tanto para a sua utilização direta na clínica,

quanto para sua utilização como terapia controle em estudos clínicos randomizados. O fato dos resultados terem sido satisfatórios, mas ainda ter sido observado um percentual intermediário de doença remanescente aos 5 meses de avaliação sugere que a combinação desse tratamento com outras terapias adjuntas, como por exemplo, antibióticos sistêmicos, pode levar a tratamentos mais eficazes para a peri-implantite.

6. Conclusão

A terapia de descontaminação em campo aberto levou a uma melhora nos parâmetros clínicos peri-implantares; porém, o percentual de insucesso aos 5 meses após a terapia cirúrgica foi considerado alto.

7. BIBLIOGRAFIA

Aimetti M, Romano F, Guzzi N, Carnevale G. One-stage full-mouth disinfection as a therapeutic approach for generalized aggressive periodontitis: J Periodontol. 2011; Jun;82(6):845-53.

Albrektsson T, Isidor F. Consensus report of session IV. In: Lang NP, Karring T, editors Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology; 2002. London: Quintessence; 1994; 365-9.

Branemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindstrom J, Ohlsson A. Intraosseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. Scand J Plast Reconstr Surg. 1969; 3:81-100.

Behneke A, Behneke N, d'Hoedt B. Treatment of peri-implantitis defects with autogenous bone grafts:six-month to 3-year results of a prospective study in 17 patients. Int J Oral Maxillofac Implants 2000; 15:125-138.

Charalampakis G, Rabe P, Leonhardt A , Dahle´n G._a A follow-up study of periimplantitis cases after treatment: J Clin Periodontol 2011; 38:864–871.

Charalampakis G, Rabe P, Leonhardt A , Dahle´n G._b Clinical and microbiological characteristics of peri-implantitis case: a retrospective multicentre study: Clin Oral Impl Res. 2011; 00 ,1-10

Claffey N, Clarke E, Polyzois I, Renvert S: Surgical treatment of peri-implantitis: J Clin Periodontol 2008; 35 (Suppl.8): 316-332.

Ericsson I, Persson LG, Berglundh T, Edlund T, Lindhe J. The effect of antimicrobial therapy on peri-implantitis lesion. An experimental study in dog. *Clin Oral Implants Res* 1996; 7:320-328.

Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (II). Etiopathogenesis. *Eur J Oral Sci.* 1998; 106:721-64.

Esposito M, Thomsen P, Ericson L, Lekholm U. Histopathological observations on early oral implant failures. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999; 14:798-810.

Ferrari DS. Avaliação longitudinal do metronidazol associado a amoxicilina no tratamento das periimplantites. Dissertação de Mestrado, Universidade Guarulhos, Guarulhos, SP, 2008.

Feres M, Shibli JA, Duarte PM. Treatment of peri-implant diseases: mucositis and peri-implantitis. Part 1: Antiinfective therapy. *R Periodontia.* 2008; Dez –Volume (18):62-69.

Goodson JM, Palys MD, Carpino E, Regan EO, Sweeney M & Socransky SS. Microbiological changes associated with dental prophylaxis. *Journal of the American Dental Association*; 2004; 135: 1559-1564

Guerrero A, Griffiths G S, Nibali L, Suvan J, Moles D R, Laurell L, & Tonetti M S Adjunctive benefits of systemic amoxicillin and metronidazole in non-surgical treatment of generalized aggressive periodontitis a randomized placebo-controlled clinical trial: *Journal of Clinical Periodontology* 2005; 32: 1096-1107.

Hämmerle CHF, Fourmoussis I, Winkler JR, Weigel C, Bragger U, Lang N.P. Successful bone fill in late peri-implant defects using guided tissue regeneration. A short communication. *J Periodontol* 1995; 66:303-308.

Hass R, Baron M, Dortbudak O, Watzek G. Lethal photosensitization, autogenous bone, and e-PTFE membrane for the treatment of peri-implantitis: preliminary results. *Int J Oral Maxillof Implants* 2000;15:374-382.

Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE, Mombelli A, Faddy M, Lang NP. Anti-infective surgical therapy of peri-implantitis. A 12-month prospective clinical study: *Clin. Oral Impl. Res.* 23, 2012; 205–210

Khoury F, Buchmann R. Surgical therapy of peri-implant disease: a 3-year follow-up study of cases treated with 3 different techniques of bone regeneration. *J Periodontol* 2001;72:1498-1508.

Kivela-Rajamaki MJ, Teronen OP, Maisi P, Husa V, Tervahartiala TI, Pirila EM, Salo TA, Mellanen L, Sorsa TA. Laminin-5 gamma2-chain and collagenase-2(MMP-8) in human peri-implant sulcular fluid. *Clin Oral Implants Res* 2003; 14:158-165.

Klinge B, Gustafsson A, Berglundh T. A systematic review of the effect of anti-infective therapy in the treatment of peri-implantitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29(suppl.3):213-225.

Klinge B, Hultin M, Berglundh T. Peri-implantitis. *Dent Clin North Am* 2005; 49: 661-676.

Karring ES, Stavropoulos A, Elleggard B, Karring T. Treatment of peri-implantitis by the Vector system. *Clin Oral Implants Res.* 2005; 16(3):288-93.

Jovanovic SA. The Management of peri-implantitis breakdown around functioning osseointegrated dental implants. *J Periodonto*, 1993; 64: 1176-83.

Lang NP, Berglundh T on Behalf of Working Group 4 of the Seventh European Workshop on Periodontology: Periimplant diseases: where are we now? – Consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2011; 38 (Suppl. 11): 178–181.

Leonhardt, A, Dahlén, G &, Renvert, S Five year clinical, microbiological, and radiological outcome following treatment of peri-implantitis in man. *Journal of Periodontology* 2003; 74, 1415-1422.

Mandel ID. Chemotherapeutic agents for controlling plaque and gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology* 1988; 15:488-498.

Matarasso S, Quaremba G, Coraggio F, Vaia E, Cafiero C, Lang NP. Maintenance of implants: an in vitro study of titanium implant surface modifications subsequent to the application of different prophylaxis procedures. *Clin Oral Implants Res.* 1996 Mar;7(1):64-72.

Máximo MB, De Mendonça AC, Santos VR, Figueiredo LC, Feres M, Duarte PM. Short-term clinical and microbiological evaluations of peri-implant diseases before and after mechanical anti-infective therapies. *Clin Oral Implants Res.* 2009; 20:99-108.

Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, Duarte PM, Lira EA, Faveri M. Short-term benefits of the adjunctive use of metronidazole plus amoxicillin in the microbial profile and in the clinical parameters of subjects with generalized aggressive periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2010; 37:353-365.

Mombelli A, van Oosten, M.A, Schurch, E., Jr & Land, N.P. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiology and Immunology*, 1987; 2:145-151.

Mombelli A, Lang NP. The diagnosis and treatment of peri-implantitis. *Periodontol* 2000; 1998; 17:63-67..

Mombelli A. Prevention and therapy of peri-implant infections. In: Lang NP, Karring T, Lindhe J, ed. *Proceedings of the 3rd European Workshop on Periodontology*. Berlin: Quintessenz Verlag, 1999; 281-303.

Mombelli A, Feloutzis A, Brägger U, Lang NP. Treatment of peri-implantitis by local delivery of tetracycline: clinical, microbiological and radiological results. *Clin Oral Implants Res* 2001; 12: 287-294.

Mombelli A, Décaillet F. The characteristics of biofilms in peri-implant disease: *J Clin Periodontol*. 2011; Mar;38 Suppl 11:203-13.

Norowski P, Bumgardner. Review Biomaterial and antibiotic strategies for peri-implantitis. *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater*. 2009; 88B: 530-543.

Quirynen M, De Soete M, van Steenberghe D. Infectious risks for oral implants: a review of the literature. *Clin Oral Implants Res*. 2002; 13:1-19.

Renvert S, Roos-Jänsaker A-M, Claffer N. Non-surgical treatment of peri-implant mucositis and peri-implantitis: a literature review. *J Clin Periodontol* 2008; 35 (Suppl.8): 305-315.

Romeo E, Ghisolfi M, Murgolo N, Chiapasco M, Lops D, Vogel. Therapy of peri-implantitis with resective surgery. A 3-year clinical trial on rough screw-shaped oral implants. Part I: clinical outcome: *Clin Oral Implants Res* 2004;16:9-18.

Romeo E, Lops D, Chiapasco M, Ghisolfi M & Vogel G, Therapy of peri-implantitis with resective surgery a 3 year clinical trial on rough screw-shaped oral implants Part II: radiographic outcome: *Clinical Oral Implants Research* 2007; 18, 179-187.

Roos-Jänsaker AM, Renvert S, Egelberg J. Treatment of peri-implant infections: a literature review. *J Clin Periodontol* 2003; 30:467-485.

Roos-Jänsaker AM, Lindahl C, Renvert H, Renvert S. Nine- to fourteen- year follow-up of implant treatment. Part I: implant loss and associations of various factors. *Clin Oral Implants Res* 2006; 33: 283-289.

Roos-Jänsaker AM, Renvert H, Lindahl C, Rebert S. Surgical treatment of peri-implantitis using a bone substitute with or without a resorbable membrane: a prospective cohort study. *J Clin Periodontol*; 2007; 34:625-632.

Roos-Jänsaker AM, Lindahl C, Persson GR, Renvert S. Long-term stability of surgical bone regenerative procedures of peri-implantitis lesions in a prospective case-control study over 3 years. *J Clin Periodontol* 2011; 38:590-597.

Sakka S, Coulthard P. Implant failure: etiology and complications. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011; 16(1):e42-44.

Schou S, Holmstrup P, Jørgensen T, Skovgaard LT, Stolze K, Hjørting-Hansen E, Wenzel A. Anorganic porous bovine-derived bone mineral (Bio-Oss®) and ePTFE membrane in the treatment of peri-implantitis in cynomolgus monkeys. *Clin Oral Implants Res* 2003; 14: 535-547.

Schwarz F, Sculean A, Rothamel D, Schwenzer K, Georg T, Becker J. Clinical evaluation of an Er:YAG laser for nonsurgical treatment of peri-implantitis: a pilot study. *Clin Oral Implants Res* 2005; 16:44-52.

Serino G, Turri A. Outcome of Surgical treatment of peri-implantitis: Results From a 2 Year Prospective Clinical Study In Humans. *Clin Oral Implants Res*. 2011; Feb 11.

Silva MP, Feres M, Siroto TAO, Soares GMS, Mendes JAV, Faveri M, Figueiredo LC. Clinical and Microbiological benefits of metronidazole alone or with amoxicillin as adjuncts in the treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2011; 38: 828-837.

Shibli JA, Martins MC, Lotufo RFM, Marcantonio Jr. a E. Microbiologic and radiographic analysis of ligature-induced peri-implantitis in different dental implant surfaces. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003; 18:383-390.

Shibli JA, Martins MC, Theodoro LH, Lotufo RFM, Garcia VG, Marcantonio Jr. b E. Lethal photosensitization in microbiological treatment of peri-implantitis: a preliminary study in dogs. *J Oral Science* 2003, 45:17-23.

Shibli JA, Theodoro LH, Haypek P, Garcia VG, Marcantonio Jr. E. The effect of CO₂ laser irradiation on failed implant surface. *Implant Dent* 2004; 13: 342-351.

Shibli JA, Marcantonio E, d'Avila S, Guastaldi AC, Marcantonio E Jr. Analysis of failed commercially pure titanium dental implants: a scanning electron microscopy and energy-dispersive spectrometer x-ray study. *J Periodontol.* 2005; 76:1092-9.

Shibli JA, Martins MC, Ribeiro FS, Nociti Jr. FH, Garcia VG, Marcantonio Jr. E. Lethal photosensitization and guided bone regeneration in treatment of peri-implantitis. An experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:273-281

Shibli JA, Melo L, Ferrari DS, Figueiredo LC, Faveri M, Feres M. Composition of supra- and subgingival biofilm of subjects with healthy and diseased implants. *Clin Oral Implants Res.* 2008; Oct;19(10):975-82.

Torres CRG, Kubo CH, Anido A, Rodrigues JR. Agentes antimicrobianos e seu potencial de uso na Odontologia. *Pós-Grad Rev Fac Odontol São José dos Campos;* 2000; 3(2):43-52.