

## Farmacologia in implantologia odontoiatrica

Randolph R. Resnik, Carl E. Misch

A causa dell'aumento della domanda e dell'uso di impianti nell'odontoiatria moderna, è essenziale avere una conoscenza approfondita delle indicazioni e del protocollo d'uso degli agenti farmacologici in implantologia odontoiatrica. La morbilità delle complicazioni correlate agli impianti a volte può essere significativa; quindi, occorre operare una selezione dei farmaci e stabilirne il dosaggio adeguato, in fase sia preoperatoria sia postoperatoria. Il campo d'azione del trattamento implantare spesso comprende una popolazione anziana, che presenta casi più complessi. Di conseguenza, è essenziale avere una migliore conoscenza delle maggiori difficoltà di guarigione delle ferite e dell'inadeguatezza della risposta immunitaria in relazione al trattamento farmacologico.

In implantologia odontoiatrica non esiste un consenso su un protocollo farmacologico basato sia sullo stato di salute del paziente sia sul tipo di procedura. Molti clinici utilizzano i farmaci empiricamente o genericamente per tutte le procedure, con scarsa conoscenza di studi e casi scientifici. Questo capitolo darà all'implantologo una panoramica della farmacocinetica e della farmacodinamica delle varie classi di farmaci, con una conoscenza del protocollo di prescrizione adeguato utilizzato oggi in implantologia in base alle caratteristiche dei diversi pazienti e alle procedure terapeutiche.

### ANTIMICROBICI

Una complicanza che è importante prevenire dopo la chirurgia implantare è l'infezione. Questa può provocare una moltitudine di problemi, inclusi dolore, edema, perdita di osso e possibile fallimento dell'impianto. A causa del rischio di morbilità delle infezioni, la terapia antimicrobica è una componente essenziale del protocollo chirurgico. Benché alla terapia antibiotica siano associati molti effetti collaterali, questi sono comunemente lievi e poco frequenti. Gli antimicrobici più comuni usati in implantologia sono gli antibiotici (locali e sistemici) e i collutori antisettici (clorexidina gluconato allo 0,12%).

#### Antibiotici

L'utilizzo e la conoscenza delle varie terapie antibiotiche disponibili in implantologia sono utili per il successo iniziale e per il mantenimento a lungo termine della terapia implantare.

La terapia antibiotica in implantologia può essere classificata in profilattica (per prevenire le infezioni) o terapeutica (per trattare le infezioni).

#### Profilassi antibiotica

In chirurgia generale, comprese le sue sottospecialità, i principi della profilassi antibiotica sono ben definiti. Le linee guida sono specificamente correlate al tipo di procedura, al tipo di antibiotico e alla somministrazione.<sup>1,2</sup> Anche in odontoiatria è stato documentato l'utilizzo di una profilassi antibiotica nella prevenzione delle complicanze in pazienti a rischio di sviluppare endocarditi batteriche o immunodepressi. Tuttavia, in implantologia non esiste un consenso sull'impiego e sulle indicazioni per una profilassi antibiotica. Gli svantaggi dovuti all'uso di antibiotici includono lo sviluppo di batteri resistenti, effetti collaterali e anche una possibile tecnica chirurgica negligente.<sup>3-5</sup> Di conseguenza, la necessità di una profilassi antibiotica in pazienti sani, il tipo di antibiotico, il dosaggio e la durata della copertura sono argomenti controversi. D'altro canto, le infezioni postoperatorie della ferita chirurgica possono avere un impatto significativo sul benessere del paziente e sulla sopravvivenza implantare. I casi documentati di potenziali conseguenze di infezioni variano da un'esacerbazione del dolore e dell'edema fino al decesso del paziente. Secondo Esposito e Hirsch, una delle cause principali di insuccesso implantare può essere la contaminazione batterica al momento dell'inserimento dell'impianto.<sup>6</sup>

Perché si verifichi un'infezione della ferita chirurgica deve essere presente una contaminazione locale tale da superare le difese dell'ospite e permettere la proliferazione dei batteri. Questo processo presenta numerose variabili, che comprendono fattori legati all'ospite, ai tessuti dell'area interessata, alle condizioni sistemiche e alla virulenza microbica. La profilassi antibiotica è solo una delle numerose componenti di questa complessa reazione a cascata; tuttavia, l'efficacia e l'impatto della profilassi antimicrobica si sono dimostrati fondamentali.<sup>3</sup>

Molti studi hanno portato alla conclusione che la somministrazione preoperatoria di antibiotici in implantologia è vantaggiosa.<sup>7-9</sup> Nello studio più vasto e controllato cui si possa far riferimento, 33 ospedali hanno formato il Dental Implant Research Group e hanno concluso che l'utilizzo di antibiotici preoperatori ha migliorato significativamente la sopravvivenza implantare, sia a breve sia a lungo termine. Nella valutazione di 2973 impianti è stata trovata una differenza rilevante nell'uso di

terapie antibiotiche preoperatorie (4,6% di fallimenti) rispetto al mancato utilizzo (10% di fallimenti).<sup>7,8</sup>

Il fine principale dell'impiego di una profilassi antibiotica è prevenire l'infezione del sito della ferita chirurgica nella fase iniziale di guarigione, così da ridurre il rischio di complicazioni infettive dei tessuti duri e molli. Sebbene non esistano prove conclusive del meccanismo d'azione degli antibiotici preoperatori, molto probabilmente si crea un ambiente maggiormente asettico. Uno studio fondamentale condotto da Burke ha definito le basi scientifiche per l'uso di antibiotici nella fase preoperatoria, per prevenire l'infezione della ferita chirurgica.<sup>10</sup> Grazie a questo lavoro, sono stati stabiliti molti principi accettati per l'utilizzo in sede chirurgica della profilassi antibiotica.<sup>11</sup>

**Principio 1: la procedura dovrebbe avere un rischio significativo di incidenza di infezioni postoperatorie** – Per valutare il rischio di un'infezione postoperatoria, l'American College of Surgeons (Committee on Control for Surgical Wound Infections) ha sviluppato una classificazione delle ferite chirurgiche e del rischio di infezione. Tutte le procedure chirurgiche sono state classificate in base a quattro livelli di contaminazione e di percentuale di infezione (Box 21-1). In queste classificazioni è stato universalmente accettato che le procedure di classe 2, 3 e 4 autorizzino l'impiego della profilassi antibiotica.<sup>12</sup>

Per definizione, la chirurgia implantare odontoiatrica d'elezione rientra nella classe 2 (incontaminato-contaminato). Le procedure mediche e di chirurgia odontoiatrica di classe 2 hanno una percentuale di infezione del 10-15%. Tuttavia, con un'appropriata tecnica chirurgica e una profilassi antibiotica, l'incidenza di infezioni può venire ridotta a meno dell'1%.<sup>13,14</sup> In un paziente sano, il rischio di infezioni dopo la chirurgia implantare è influenzato da numerosi fattori, come il tipo e la sede dell'intervento, l'abilità del chirurgo, i metodi di gestione intraoperatoria, i fattori legati allo stato del paziente e l'asepticità della tecnica.<sup>13,15</sup> Inoltre, anche altri fattori di rischio relativi al paziente (sistemici e locali) che non sono stati compresi

### Box 21-1 Classificazione delle ferite chirurgiche e percentuali d'infezione associate

#### Classe 1: incontaminata (<2%)

- Chirurgia d'elezione non traumatica, nessuna infezione acuta, assenza di penetrazione dei tratti respiratorio, gastro-intestinale e biliare

#### Classe 2: incontaminata-contaminata (10-15%)

- Apertura elettiva dei tratti respiratorio, gastro-intestinale e biliare
- Procedure implantologiche o di chirurgia ossea

#### Classe 3: contaminata (20-30%)

- Infiammazione, abbondante perdita dai tratti gastro-intestinale e biliare, oltre a lesioni traumatiche recenti

#### Classe 4: sporca/infetta (50%)

- Infezione clinica accertata, perforazione dei tratti respiratorio, gastro-intestinale e biliare

in questa classificazione sono stati correlati a un aumento di suscettibilità alle infezioni. Tali fattori devono essere considerati nella valutazione dell'utilizzo e della durata della profilassi antibiotica (Box 21-2).

Uno degli elementi chirurgici più significativi che possono contribuire a un'infezione è una tecnica scarsamente asettica. Esistono molte vie di trasmissione dei batteri virulenti: (1) contatto diretto con il sangue del paziente o altri fluidi corporei; (2) contatto indiretto con oggetti contaminati; (3) contatto con mucose nasali, sinusali o orali infette; e (4) inalazione di microrganismi trasportati per via aerea. Per prevenire queste condizioni, in tutte le procedure chirurgiche si dovrebbe realizzare un ambiente asettico, controllato e ben monitorato. Il sito chirurgico asettico comprende appropriate disinfezione e copertura del paziente con teli sterili, lavaggio delle mani con spazzolamento, camici lunghi sterili per tutta il team operatorio e mantenimento della sterilità completa della strumentazione.

Un altro elemento chirurgico importante collegato alle infezioni postoperatorie è la durata dell'intervento. È stato dimostrato che questo è il secondo fattore di rischio più critico (dopo la contaminazione della ferita chirurgica) che condiziona i tassi di infezione postoperatoria.<sup>18</sup> In generale, gli interventi chirurgici che durano meno di 1 ora hanno una percentuale di infezione dell'1,3%, mentre in quelli che durano 3 ore il tasso cresce fino al 4%.<sup>19-21</sup> È stato ipotizzato che il tasso di infezione raddoppi per ogni ora di intervento.<sup>16</sup>

L'abilità e l'esperienza del chirurgo nel posizionamento implantare si sono dimostrate significative nelle infezioni

### Box 21-2 Fattori associati a un maggior rischio di infezione per le procedure implantari

#### Fattori sistemici

Diabete  
Uso di corticosteroidi per lungo tempo  
Fumo  
Malattie sistemiche con immunosoppressione  
Malnutrizione, obesità  
Popolazione anziana  
ASA 3 o ASA 4

#### Fattori locali

Uso/tipo di materiale da innesto (autologo, eterologo, alloplastico)  
Malattie parodontali  
Infiammazione dei tessuti  
Infezioni odontogene  
Protesi provvisorie mal adattate  
Deiscenza della linea d'incisione  
Igiene inadeguata

#### Fattori chirurgici

Tecnica con scarsa asepsi  
Abilità/esperienza del chirurgo  
Maggiore durata della chirurgia  
Contaminazione della lesione durante l'intervento  
Corpo estraneo (impianto)

ASA (American Society of Anesthesiologists), classificazione dello stato fisico.

postoperatorie e nei fallimenti implantari. Uno studio recente ha dimostrato che i chirurghi con meno esperienza (<50 impianti posizionati) hanno un aumento del 7,3% nei tassi di fallimento rispetto ai chirurghi con più esperienza.<sup>8</sup>

Nella letteratura medica è stato ben documentato che l'inserzione di ogni dispositivo implantare o protesico aumenta la possibilità di infezione del sito chirurgico. Un impianto può agire come corpo estraneo e le difese dell'ospite possono dunque essere compromesse. È stato dimostrato che la superficie dell'impianto facilita l'adesione batterica e la presenza di un impianto può compromettere le difese dell'ospite. Questo può far sì che una flora normale, con un basso potenziale di virulenza, causi infezioni all'interfaccia impianto-ospite, che si sono dimostrate molto difficili da trattare.<sup>22-24</sup>

La probabilità del rischio di infezione per una data procedura è correlata a fattori locali, sistemici e chirurgici. Per la valutazione dei fattori sistemici può essere utilizzata la classificazione del paziente proposta dall'American Society of Anesthesiologists (ASA) e successivamente messa in relazione con i vari fattori locali e chirurgici. Un indice di rischio può quindi essere modificato rispetto ai dati della letteratura per correlare questi fattori alle chirurgie implantari (Tabella 21-1). La probabilità di infezione della ferita può poi essere correlata al tipo di contaminazione della ferita chirurgica (classi 1-4) e all'indice di rischio. Quindi, una ferita chirurgica di classe 2 e indice di rischio 2 ha un rischio di contaminazione più alto, e una ferita chirurgica di classe 1 e indice di rischio 0 ha il minimo rischio di infezione postoperatoria.<sup>19,25</sup>

**Principio 2: deve essere scelto l'antibiotico adatto alla procedura chirurgica** – La profilassi antibiotica dovrebbe essere efficace contro i batteri che più probabilmente possono causare infezioni. Nella maggior parte dei casi, le infezioni dopo un intervento chirurgico sono causate da microrganismi che originano dal sito operatorio.<sup>11</sup> Molte infezioni postoperatorie sono causate da batteri endogeni che includono i cocchi aerobi Gram-positivi (streptococchi), cocchi anaerobi Gram-positivi (peptococchi), e cocchi anaerobi Gram-negativi (bacteroidi)<sup>13</sup> (Box 21-3).

Sebbene le infezioni orali siano miste, in cui i batteri anaerobi sono più numerosi di quelli aerobi con un rapporto 2:1, è stato dimostrato che gli anaerobi hanno bisogno degli aerobi per ottenere un ambiente idoneo alla proliferazione.<sup>26</sup> Studi successivi hanno mostrato che la fase iniziale delle infezioni intraorali coinvolge gli streptococchi, che preparano l'ambiente alla successiva invasione anaerobica.<sup>27,28</sup> Tenendo presente ciò, l'antibiotico ideale deve essere efficace contro questi patogeni.

Il secondo fattore che guida la scelta dell'antibiotico appropriato è rappresentato dall'uso del farmaco con il minor numero di effetti collaterali. Questi effetti possono variare da una debole nausea a una reazione allergica estrema.

Il fattore di scelta finale è rappresentato dal fatto che l'antibiotico idealmente dovrebbe essere battericida. Lo scopo della profilassi antibiotica è di uccidere e distruggere i batteri. Gli antibiotici batteriostatici agiscono inibendo la crescita e la riproduzione dei batteri, permettendo quindi alle difese dell'ospite di eliminare i batteri superstiti. Tuttavia, se le difese dell'ospite sono compromesse, i batteri e le infezioni possono sopravvivere. Gli antibiotici battericidi sono più vantaggiosi degli antibiotici batteriostatici perché: (1) si affidano meno alla resistenza dell'ospite, (2) i batteri possono essere distrutti dal solo antibiotico, (3) i risultati sono più veloci che con i farmaci batteriostatici, ed (4) è presente una maggiore flessibilità per gli intervalli tra le somministrazioni.<sup>13</sup>

**Principio 3: al momento dell'intervento chirurgico, deve essere presente nei tessuti una concentrazione di antibiotico adeguata** – Affinché l'antibiotico sia efficace, al momento dell'invasione batterica deve essere presente una concentrazione tissutale sufficiente. Per realizzare questo obiettivo, l'antibiotico dovrebbe essere somministrato a un dosaggio che raggiunga valori plasmatici 3-4 volte maggiori della concentrazione minima inibitoria dei probabili batteri presenti.<sup>29</sup> La concentrazione minima inibitoria è la concentrazione più bassa di antibiotico che distrugge uno specifico batterio. Di solito, per raggiungere questi livelli cellulari, l'antibiotico deve essere somministrato a un dosaggio doppio rispetto alla dose terapeutica e almeno 1 ora

**Tabella 21-1** Probabilità di infezione delle ferite in base al tipo, all'indice di rischio e alla classificazione ASA

CLASSIFICAZIONE DELLA PROCEDURA	INDICE DI RISCHIO		
	0	1	2
Incontaminata	1,0%	2,3%	5,4%
Incontaminata-contaminata	2,1%	4,0%	9,5%

Dati da Cruse PJ, Foord R: A five-year prospective study of 23.649 surgical wounds, *Arch Surg* 107:206-210, 1973.

ASA (American Society of Anesthesiologists) classificazione dello stato fisico; 0: ASA 1 o ASA 2 e nessun fattore locale o chirurgico; 1: ASA  $\geq$  2 è presente almeno uno dei fattori, locale o chirurgico; 2: ASA  $\geq$  2, sono presenti entrambi i fattori, locale e chirurgico.

### Box 21-3 Microorganismi più comunemente associati a complicazioni perimplantari

- *Staphylococcus* spp.
- *Actinomices* spp.
- Batteri dotati di mobilità sulle superfici
- *Wolinella* spp.
- *Capnocytophaga* spp.
- *Fusobacterium* spp.
- *Entamoeba gingivalis*
- Bacilli mobili
- Fusiformi
- Spirochete
- Batteri enterici Gram-negativi
- *Candida albicans*

prima dell'intervento chirurgico.<sup>15</sup> È stato dimostrato che i livelli ematici terapeutici normali di antibiotico sono inefficaci nello sconfiggere l'invasione batterica. Se la somministrazione di antibiotico avviene dopo la contaminazione batterica, non si verifica alcun effetto preventivo, come in assenza di somministrazione preoperatoria di antibiotici.

#### Principio 4: utilizzo dell'antibiotico più rapido ed efficace –

In un paziente sano, continuare la terapia antibiotica dopo un intervento chirurgico spesso non diminuisce l'incidenza di infezioni delle ferite chirurgiche.<sup>2,30,31</sup> In un paziente sano, una singola dose di antibiotico di norma è sufficiente. Tuttavia, per pazienti o procedure con fattori di rischio maggiori (si veda il Box 21-2), è giustificata una somministrazione di antibiotici più lunga.<sup>11</sup> Dato l'alto grado di morbilità associato alle infezioni implantari, bisogna valutare i pro e i contro dei rischi conseguenti all'uso prolungato di antibiotici.

#### Complicanze della profilassi antibiotica

È stato stimato che circa il 6-7% dei pazienti che assumono antibiotici manifesterà un qualche tipo di effetto collaterale.<sup>32</sup> L'incidenza di complicazioni significative associate all'assunzione di antibiotici a scopo preventivo è minima; tuttavia, una piccola percentuale di queste può essere pericolosa per la vita del paziente. I rischi associati agli antibiotici includono complicazioni a carico del tratto gastro-intestinale, sviluppo di ceppi resistenti o di funghi, interazioni con altri farmaci e reazioni allergiche.

Le reazioni allergiche hanno una vasta gamma di complicazioni, che vanno dall'orticaria lieve all'anafilassi e alla morte. Studi hanno dimostrato che l'1-3% della popolazione che assume penicillina mostra reazioni come l'orticaria, mentre lo 0,04-0,011% ha episodi di vera e propria anafilassi. Di questa piccola percentuale, un 10% degli attacchi sarà fatale.<sup>33</sup>

Una complicazione rara, ma in aumento, nella popolazione generale dopo l'uso di antibiotici è la colite pseudomembranosa (CPM). Questa condizione è causata dall'alterazione della flora intestinale e dallo sviluppo di *Clostridium difficile*. La penicillina e la clindamicina sono state significativamente associate alla CPM; tuttavia, è stato dimostrato che tutti gli antibiotici possono esserne gli agenti causali. I livelli di rischio di colite associata agli antibiotici sono delineati nella Tabella 21-2. Il trattamento più comune per la colite indotta da antibiotici è costituito da vancomicina o metronidazolo.

**Tabella 21-2** Rischio di colite pseudomembranosa indotta da antibiotici

ALTO	MEDIO	BASSO
Ampicillina	Penicillina	Tetraciline
Amoxicillina	Eritromicina	Metronidazolo
Cefalosporine	Chinoloni	Vancomicina
Clindamicina		

La preoccupazione più recente associata all'uso di antibiotici è lo sviluppo di batteri resistenti. È stato osservato che la crescita eccessiva di batteri resistenti inizia solo dopo che i batteri sensibili dell'ospite sono stati uccisi, il che in genere richiede almeno 3 giorni di somministrazione antibiotica. Per questo è stato dimostrato che un utilizzo a breve termine (1 giorno) di antibiotico ha una scarsa influenza sullo sviluppo di batteri resistenti.<sup>13</sup>

#### Antibiotici usati in implantologia odontoiatrica

##### Antibiotici $\beta$ -lattamici

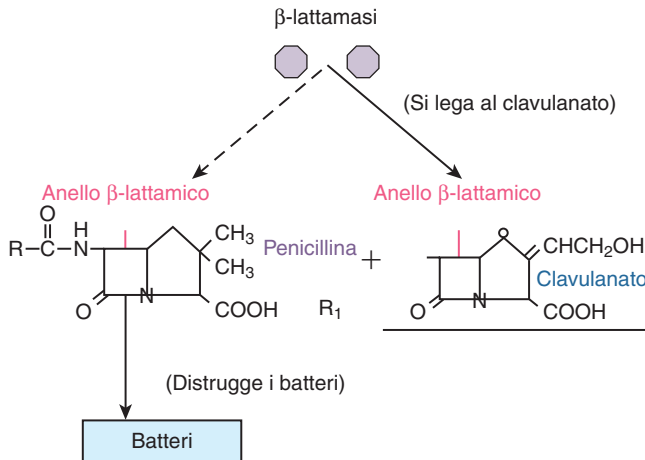
Gli antibiotici  $\beta$ -lattamici usati più comunemente in odontoiatria sono la penicillina e le cefalosporine. Questi antibiotici hanno strutture chimiche simili e agiscono inibendo la sintesi delle pareti cellulari batteriche (battericidi), attraverso l'interruzione dei legami trasversali tra le molecole di peptidoglicani.

**Penicillina V** – La penicillina V è uno degli antibiotici più comunemente usati oggi in odontoiatria. Viene ben assorbito e raggiunge il picco di livello sierico 30 min dopo la somministrazione con livelli ematici rilevabili per 4 ore. La penicillina V è efficace contro la maggior parte delle specie di *Streptococcus* e di anaerobi orali. Gli svantaggi della penicillina sono la necessità di quattro somministrazioni al giorno e la possibilità di stimolare batteri resistenti.

**Amoxicillina** – L'amoxicillina è un derivato dell'ampicillina, con il vantaggio di un assorbimento superiore e una biodisponibilità del 70-80% con una tossicità molto bassa. Ha un'eccellente distribuzione nei tessuti infetti e le concentrazioni tissutali adeguate vengono facilmente raggiunte. L'amoxicillina è considerata a largo spettro ed è efficace contro i cocci Gram-negativi e i bacilli Gram-negativi. Questo antibiotico ha un'attività maggiore della penicillina V contro gli streptococchi e gli anaerobi orali.

**Amoxicillina/acido clavulanico** – Per contrastare l'attività di distruzione della penicillina da parte delle  $\beta$ -lattamasi, dei batteri resistenti, come lo *Streptococcus aureus*, è stata sintetizzata una combinazione di due antibiotici: l'acido clavulanico, un antibiotico  $\beta$ -lattamico, è stato aggiunto all'amoxicillina. Questa combinazione antibiotica ha un'affinità per i batteri che producono penicillinasi. Funziona come una "molecola suicida" che inattiva i batteri resistenti. A causa dell'aumento di questi batteri specifici (specialmente nel seno), l'amoxicillina/acido clavulanico sta diventando l'antibiotico più usato in implantologia. Questo antibiotico viene utilizzato principalmente nei casi in cui si sospetta (o si è accertata tramite esame colturale) un'infezione di batteri produttori di penicillinasi, ed è molto utilizzato come antibiotico in sede operatoria per il rialzo del seno mascellare (Figura 21-1).

**Cefalexina/cefadroxil** – La prima generazione di antibiotici di cefalexina/cefadroxil ha uno spettro antibatterico simile a quello dell'amoxicillina. Tuttavia, questi antibiotici hanno il



**Figura 21-1** Inattivazione della β-lattamasi grazie all'aggiunta di acido clavulanico all'amoxicillina. A causa dell'elevata affinità di legame dell'acido clavulanico, la β-lattamasi verrà inattivata, consentendo alla penicillina di distruggere i batteri.

vantaggio di non essere suscettibili alla distruzione a opera della β-lattamasi prodotta dallo *Staphylococcus aureus*. Vengono spesso utilizzati in odontoiatria come alternativa nei pazienti allergici alla penicillina, benché possa verificarsi una reazione crociata tra questi due farmaci. I tassi di reattività crociata per la prima generazione di cefalosporine, nei pazienti allergici alla penicillina, sono stati calcolati approssimativamente tra l'8 e il 18%. Gli studi più recenti hanno dimostrato che solo i pazienti che hanno presentato reazioni di tipo I (immunoglobulina E: reazioni di ipersensibilità immediata) non dovrebbero assumere cefalosporine. Se il paziente ha un'anamnesi positiva per una reazione non mediata dall'immunoglobulina E (tipo II, III, IV, o reazioni idiopatiche), gli può essere somministrata una cefalosporina di prima generazione. Le cefalosporine più recenti, di seconda e terza generazione, mostrano uno spettro più ampio, minore reattività crociata e una resistenza maggiore alla distruzione da parte della β-lattamasi.<sup>34</sup>

### Macrolidi

Il macrolide più comunemente utilizzato in odontoiatria è l'eritromicina. Essa è attiva contro la maggior parte degli streptococchi e degli stafilococchi e alcuni anaerobi e costituisce un'alternativa per i pazienti allergici alla penicillina. L'eritromicina ha il vantaggio di un eccellente assorbimento e, diversamente da altri farmaci, è influenzata dall'assunzione di cibo. Viene somministrata principalmente per via orale e ha una tossicità relativamente bassa. Tuttavia, questo antibiotico presenta un'alta incidenza di nausea ed è batteriostatico piuttosto che battericida, e quindi non è l'antibiotico di prima scelta per le infezioni della cavità orale.

Queste caratteristiche sono anche poco adatte quando sono necessari alti dosaggi, sono in atto gravi infezioni o il paziente è immunodepresso e richiede un'attività battericida. Ancora più negativa è la sua implicazione in numerose interazioni fra farmaci, quali la propensione ad aumentare i livelli sierici di digossina, teofillina e carbamazepina. Inoltre, è stato scoperto che l'eritromicina ritarda la conversione della terfenadina, un

antistaminico non sedativo, nel suo metabolita attivo. Di conseguenza, possono essere rilevate alte concentrazioni sieriche del profarmaco, che possono portare a cardiotoxicità, caratterizzata da una forma particolare di tachicardia ventricolare chiamata *torsades de pointes*<sup>1</sup>.

Negli anni passati sono stati introdotti tre nuovi macrolidi che offrono vantaggi rispetto all'eritromicina (per esempio, la claritromicina e l'azitromicina). Diversamente dagli altri macrolidi, questi ultimi non sembrano inibire gli isoenzimi P450 dei citocromi epatici, che sono responsabili della maggior parte delle interazioni fra farmaci associate all'eritromicina. La claritromicina causa meno nausea e ha una migliore attività sui Gram; l'azitromicina sembra essere più efficace contro l'*Haemophilus influenzae*.

### Clindamicina

L'utilizzo di clindamicina per il trattamento delle infezioni orali è aumentato, principalmente per la sua attività contro i batteri anaerobi. Essa è attiva anche contro i batteri aerobi, come streptococchi e stafilococchi, e ha un effetto maggiore contro il *Bacteroides fragilis*. La clindamicina (cleocina fosfato) viene anche somministrata in soluzione acquosa 300 mg in 2 mL, che a volte viene usata mescolata al materiale da innesto nelle procedure di rialzo del seno mascellare. Tuttavia, in concentrazioni normali è batteriostatica, mentre ha una tossicità piuttosto elevata ad alte concentrazioni. Di conseguenza, lo svantaggio principale della clindamicina è la diarrea nel 20-30% dei pazienti trattati. Questo antibiotico, se somministrato per lunghi periodi, presenta anche un'incidenza più elevata di CPM associata agli antibiotici, patologia causata da *Clostridium difficile*.

La tossicità degli antibiotici correlata alla CPM è elevata per l'ampicillina, l'amoxicillina, le cefalosporine e la clindamicina. La penicillina, l'eritromicina e i chinoloni sono a rischio moderato, mentre la frequenza minore si verifica con le tetraciline, il metronidazolo e la vancomicina. Quest'ultimo gruppo viene spesso utilizzato anche per trattare le manifestazioni della CPM.

Il paziente dovrebbe essere informato che, se si verificassero diarrea o crampi addominali durante o subito dopo la terapia antibiotica, questa dovrebbe essere sospesa e si dovrebbe avvertire il medico.

I farmaci antidiarroici dovrebbero essere evitati in questi casi, poiché ostacolano l'eliminazione dei patogeni attraverso le feci. Se è necessario continuare il trattamento dell'infezione odontogena, l'imidazolo o la vancomicina rappresentano le scelte più logiche (se non sono la causa originaria delle complicazioni). Il metronidazolo non solo è efficace contro gli anaerobi che contribuiscono all'infezione, ma anche contro il *Clostridium difficile*, l'agente causale. Se questa condizione persiste per più di 3 giorni, il paziente dovrebbe essere indirizzato a un internista per lo squilibrio idroelettrolitico.

### Tetraciline

Le tetraciline sono disponibili dagli anni Cinquanta e hanno un ampio spettro di azione contro streptococchi, stafilococchi,

<sup>1</sup>Espressione francese che letteralmente significa "attorcigliamento delle punte" e si riferisce al quadro ECG che presenta anche allungamento del tratto QT e altre anomalie [N.d.T.].

anaerobi orali e bacilli aerobi Gram-negativi. Poiché questo antibiotico è stato largamente usato in passato, esiste un'elevata resistenza batterica. La tetraciclina è un'opzione interessante per il trattamento di malattie gengivali e parodontali, per l'elevata biodisponibilità nel solco gengivale. Per questa ragione, le tetraciclina sono gli agenti primari per il trattamento di patologie implantari e di infezioni perimplantari. La loro efficacia nella gestione delle infezioni intraossee è controversa, soprattutto considerando la loro inattivazione quando sono chelate con complessi di calcio. Gli svantaggi di questo antibiotico consistono nell'alta incidenza di induzione di infezioni da *Candida* spp. e nella possibile comparsa di reazioni di fotosensibilità.

### Fluorochinoloni

Una classe di antibiotici di recente introduzione ha avuto un impatto importante nel trattamento delle infezioni in odontoiatria e in medicina. I fluorochinoloni sono antibiotici battericidi, che hanno un ampio spettro antibatterico, e possono essere usati oralmente o parenteralmente. La ciprofloxacina è stata un chinolone di prima generazione ed è l'antibiotico prototipo per questa classe. I chinoloni più recenti, di terza e quarta generazione, sono stati sviluppati con una grande attività contro i batteri resistenti e anaerobi. Nell'odontoiatria implantare, i fluorochinoloni vengono utilizzati soprattutto nel trattamento profilattico e terapeutico di procedure di rialzo del seno mascellare.

### Metronidazolo

Il metronidazolo è un antibiotico battericida usato soprattutto per le infezioni anaerobiche. Poiché esso non è attivo contro i batteri aerobi, viene usato raramente nel trattamento di infezioni miste, a meno che non sia associato a un altro antibiotico. Tuttavia, può essere combinato con la penicillina nel trattamento di infezioni gravi. È necessario allertare i pazienti a non bere alcolici mentre sono in trattamento con questi farmaci, perché sono state documentate reazioni simili a quelle del disulfiram. Queste reazioni consistono in nausea grave e crampi addominali, causate dalla formazione di un composto tossico simile alla formaldeide. Il metronidazolo non dovrebbe essere prescritto a pazienti che assumono l'anticoagulante orale warfarin. Gli antibiotici più comunemente usati in odontoiatria implantare e i dosaggi per la profilassi, inserimento di impianti e innesti, infezioni postoperatorie e complicazioni a lungo termine sono riportati nella Tabella 21-3.

### Antibiotici per la profilassi in implantologia

Le infezioni postoperatorie delle ferite possono avere effetti significativi sul successo degli impianti dentali e delle procedure di innesto osseo. Il verificarsi di una reazione di difesa dell'ospite permette l'instaurarsi di un ambiente favorevole alla crescita batterica. Questo processo è complicato, con interazioni tra l'ospite, i tessuti locali, le condizioni sistemiche e la virulenza microbica. Varie misure tendono a minimizzare l'infezione modificando i fattori legati all'ospite e ai tessuti

locali. L'utilizzo di antimicrobici si è dimostrato efficace nel ridurre le infezioni postoperatorie.

L'antibiotico scelto per la profilassi dovrebbe coprire lo spettro dei batteri riconosciuti più spesso responsabili del tipo di infezione associato alla procedura chirurgica. Quindi, contro i patogeni individuati come causa delle infezioni postoperatorie delle ferite chirurgiche negli innesti ossei o nella chirurgia implantare vengono consigliati i seguenti antibiotici:

1. amoxicillina: di solito il farmaco di scelta.
- In caso di allergia:
  2. cefalexina (allergia alla penicillina senza anafilassi);
  3. clindamicina (allergia alla penicillina con anafilassi).

Per le procedure che riguardano il seno (per esempio, rialzo del seno):

1. Amoxicillina/acido clavulanico;
2. Levofloxacina (se nell'anamnesi è presente l'utilizzo recente di antibiotici [nelle 4 settimane precedenti]).

## USO TERAPEUTICO DEGLI ANTIBIOTICI: INFEZIONI POSTOPERATORIE

È stato osservato che le infezioni acute postoperatorie si verificano nel terzo-quarto giorno dopo l'intervento. I microrganismi più comunemente associati a complicazioni postoperatorie perimplantari sono già stati descritti ed elencati nel Box 21-3.

I segni di infezione locale sono dolore, infiammazione, sanguinamento ed essudato nel sito chirurgico. I segni sistemici includono febbre, cefalea, nausea, mialgie, vomito e astenia. Quando insorge un'infezione della ferita chirurgica, è utile formulare una diagnosi specifica per trattare la complicanza. Quando si valutano i diversi antibiotici attivi contro i batteri in questione, il farmaco di prima scelta di solito è un antibiotico  $\beta$ -lattamico ad ampio spettro. La durata del trattamento dovrebbe comprendere la somministrazione di antibiotici per 3 giorni, il quarto giorno si valuta la comparsa di miglioramenti clinici significativi e poi si continua per un minimo di 7 giorni.<sup>35</sup>

### Antibiotici terapeutici in implantologia odontoiatrica

Il trattamento raccomandato per le infezioni intraorali associate a innesti o terapie implantari include i seguenti interventi:

1. drenaggio chirurgico
- e
2. antibiotici per via sistemica;
  - amoxicillina (500 mg): 2 compresse immediatamente, poi 1 compressa 3 volte al giorno per 1 settimana
  - o se esiste un'allergia alla penicillina:
  - clindamicina (300 mg): 2 compresse immediatamente, poi 1 compressa 3 volte al giorno per 1 settimana.

NOTA: Se non si vede alcun miglioramento dopo 4 giorni, dovrebbero essere effettuati esami colturali con antibiogramma per individuare l'antibiotico più efficace contro i microrganismi responsabili.

Tabella 21-3 Antibiotici comunemente usati in implantologia

NOME GENERICO	BATTERICIDA/ BATTERIOSTATICO	TERAPIA		
		DOSE NORMALE PER ADULTI	DOSE MASSIMA PER ADULTI	DOSE PROFILATTICA
Amoxicillina	Battericida	250-500 mg TID	4 g/die	SBE: 2 g 1 ora prima dell'intervento Chirurgica: 1 g 1 ora prima
Amoxicillina/acido clavulanico	Battericida	250-500 mg TID o 825 mg BID	4 g/die	Chirurgica: 825 mg
Cefalexina	Battericida	250 mg QID o 500 mg BID	4 g/die	SBE: 2 g 1 ora prima dell'intervento Chirurgica: 1 g 1 ora prima
Cefadroxil	Battericida	500 mg BID	4 g/die	SBE: 2 g 1 ora prima dell'intervento Chirurgica: 1 g 1 ora prima
Azitromicina	Batteriostatico	500 mg immediatamente, 1000 mg/die	–	SBE: 500 mg 1 ora prima
Claritromicina	Batteriostatico	250 mg	–	SBE: 500 mg 1 ora prima
Eritromicina	Batteriostatico	250 mg QID	4 g/die	–
Tetraciclina	Batteriostatico	250 mg QID	4 g/die	–
Clindamicina cloridrato	Batteriostatico	150-300 mg TID o QID	1,8 g/die	SBE: 600 mg 1 ora prima Chirurgica: 600 mg 1 ora prima
Metronidazolo	Battericida	250 mg TID o QID	4 g/die	–
Levofloxacina	Battericida	500 mg/die	500 mg/die	Chirurgica: 500 mg
Moxifloxacina	Battericida	400 mg/die	400 mg/die	–
Trimetoprim/ sulfametoxazolo	Batteriostatico	160 mg (doppia dose) BID 80 mg BID	–	–

BID, 2 volte al giorno; QID, 4 volte al giorno; SBE (*Subacute bacterial endocarditis*), endocardite batterica subacuta; TID, 3 volte al giorno.

Mentre si aspettano i risultati degli esami, cambiare l'antibiotico con:

levofloxacina (500 mg) 1 compressa al giorno per 1 settimana  
e

3. sciacqui con clorexidina gluconato allo 0,12% (15 mL, 2 volte al giorno per 2 settimane).

### Clorexidina

Un'altra modalità di profilassi antimicrobica per la chirurgia implantare è lo sciacquo orale con la clorexidina gluconato allo 0,12% (Peridex; Procter & Gamble, Cincinnati, Ohio). La clorexidina gluconato è un potente antibatterico che causa la lisi delle cellule legandosi alle membrane cellulari batteriche.

Esiste un'alta evidenza che la clorexidina gluconato a elevate concentrazioni mostri qualità battericide, causando la precipitazione del citoplasma batterico e la morte cellulare.<sup>36,37</sup> È stato osservato che nel cavo orale la clorexidina viene rilasciata lentamente dalle superfici tissutali per un periodo di 1-2 ore.<sup>38,39</sup>

Gli studi *in vitro* hanno mostrato un effetto inibitorio della clorexidina sulle colture epiteliali e sulla crescita cellulare; tuttavia, gli studi clinici non hanno dimostrato tale effetto.<sup>40,41,44</sup> Al contrario, è stato dimostrato che l'utilizzo di clorexidina è un efficace adiuvante nel ridurre l'accumulo di placca, migliorare la salute delle mucose,<sup>42-44</sup> migliorare la guarigione dei tessuti molli,<sup>45,46</sup> trattare le malattie parodontali, prevenire l'osteite alveolare,<sup>47,48</sup> migliorare la guarigione dei tessuti dopo estrazioni<sup>49</sup> e far rientrare una perimplantite,<sup>50</sup> mentre non ha effetti collaterali sulle superfici implantari.<sup>51</sup>

Valutando gli effetti della clorexidina preoperatoria prima della chirurgia implantare, sono state osservate una notevole riduzione del numero di complicanze infettive (da 2 a 1) e una differenza di 6 volte nei fallimenti implantari rispetto al mancato utilizzo di clorexidina.<sup>52</sup>

### Uso della clorexidina in implantologia

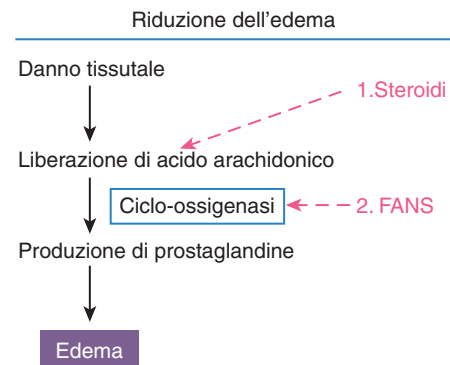
Come conseguenza dei molti benefici della clorexidina riportati, è consigliabile l'impiego di questo antisettico in implantologia come segue:

1. sciacqui prechirurgici: utilizzo nel protocollo asettico prima della chirurgia per ridurre la carica batterica;
2. antisepsi superficiale: lavaggio intra- ed extraorale del paziente con spazzolamento, lavaggio con spazzolamento delle mani prima di mettere camice lungo e guanti;
3. sciacquo postchirurgico: sciacquo 2 volte al giorno fino a chiusura della linea di incisione;
4. mantenimento quotidiano della zona perimplantare;
5. trattamento delle infezioni postoperatorie.

## GESTIONE DI INFIAMMAZIONI POSTOPERATORIE

La gestione della tumefazione postoperatoria è molto importante nel controllo del dolore, dell'edema e dell'incidenza delle infezioni postoperatorie. Nella maggior parte degli interventi chirurgici implantari, il tessuto subisce un trauma, che causa un certo grado di reazione infiammatoria. Controllando l'estensione dell'infiammazione associata alle procedure chirurgiche, l'edema, il trisma, il dolore e l'infezione possono essere ridotti.

I mediatori del processo infiammatorio comprendono ciclo-ossigenasi e prostaglandine, che giocano un ruolo fondamentale nello sviluppo del dolore e dell'infiammazione postoperatoria (Figura 21-2). Quando si attua una manipolazione o un danno tissutale, i fosfolipidi vengono convertiti in acido arachidonico attraverso la fosfolipasi A<sub>2</sub>. L'acido arachidonico, che è un aminoacido, viene liberato nei tessuti e ciò determina la produzione di prostaglandine attraverso l'azione enzimatica della ciclo-ossigenasi. Il risultato finale è la formazione di



**Figura 21-2** Meccanismo d'azione dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e steroidei nella riduzione dell'infiammazione.

leucotrieni, prostaciline, prostaglandine e trombassano A<sub>2</sub>, che sono i mediatori dell'infiammazione e del dolore. Per un trattamento postoperatorio, vengono utilizzati farmaci come l'ibuprofene (farmaci antinfiammatori non steroidei [FANS]) e glucocorticoidi (steroidi), che giocano un ruolo importante nel contrastare gli effetti negativi di questa cascata.

### Farmaci antinfiammatori non steroidei

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) hanno un effetto analgesico e antinfiammatorio. Questa classe di farmaci riduce l'infiammazione inibendo la sintesi di prostaglandine dall'acido arachidonico. Quindi, l'uso dell'ibuprofene, diffuso farmaco analgesico, ha un effetto secondario antinfiammatorio vantaggioso. I FANS non hanno un tetto massimo per l'infiammazione; tuttavia, dosi più elevate permettono di avere maggiori effetti antinfiammatori, ma anche gravi effetti collaterali. Nell'odontoiatria implantare viene suggerita la somministrazione di ibuprofene come agente analgesico preventivo, perché ha proprietà antinfiammatorie nei tipi di procedure da 1 a 4.

### Glucocorticoidi

La corteccia surrenale, utilizzando come substrato il colesterolo, sintetizza e secreta due tipi di ormoni steroidei: gli androgeni e i corticosteroidi. Questi ultimi vengono ulteriormente classificati in base alla loro azione principale: (1) glucocorticoidi, che hanno effetto sul metabolismo dei carboidrati e hanno potenti azioni antinfiammatorie, e (2) mineralcorticoidi, che favoriscono la ritenzione del sodio. L'impiego di glucocorticoidi sintetici è diventato sempre più comune nella gestione postoperatoria dell'infiammazione dopo procedure chirurgiche. Questi hanno una potenza antinfiammatoria superiore rispetto agli steroidi naturali, con poca ritenzione di sodio e acqua. La maggior parte di questi steroidi ha strutture chimiche simili; tuttavia, essi differiscono nella potenza per milligrammo.<sup>53</sup> Gli effetti antinfiammatori vengono raggiunti alterando la risposta del tessuto connettivo ai danni, causano quindi una diminuzione dell'iperemia, con conseguenti minori essudazione, migrazione cellulare e infiltrazione del sito danneggiato.<sup>54,55</sup>



**Tabella 21-4** Glucocorticoidi sintetici

GLUCOCORTICOIDI	POTENZA ANTINFIAMMATORIA	DOSE EQUIVALENTE (mg)	DURATA (ORE)
<b>Ad azione rapida</b>			
Idrocortisone	1,0	20	<12
Cortisone	0,8	25	<12
<b>Ad azione intermedia</b>			
Prednisone	4,0	5	24-36
Prednisolone	4,0	5	24-36
<b>Ad azione prolungata</b>			
Desametasone	25	0,75	>48

Esiste un'ampia gamma di preparazioni di glucocorticoidi con possibilità di somministrazione locale, orale e parenterale. In relazione a quello che avviene naturalmente con il cortisolo (idrocortisone), i glucocorticoidi sintetici agiscono più a lungo e sono più potenti. Le differenze principali sono basate sulla classificazione come: ad azione rapida (<12 ore), ad azione intermedia (12-36 ore) e ad azione prolungata (> 36 ore). Un elenco dei più comuni glucocorticoidi si trova nella Tabella 21-4.<sup>53</sup>

#### Meccanismo d'azione

I glucocorticoidi si legano ai recettori per i glucocorticoidi posti sulle cellule e formano un complesso glucocorticoidi-recettori. Questo complesso altera la sintesi di mRNA dalle molecole di DNA, condizionando la produzione di diverse proteine. Sopprimendo la produzione di proteine coinvolte nel processo infiammatorio, i glucocorticoidi attivano anche le lipocortine, che inibiscono l'attività della fosfolipasi A<sub>2</sub>. Quest'ultima è un enzima chiave coinvolto nella liberazione di acido arachidonico dalle membrane cellulari.

L'acido arachidonico è un acido grasso omega-6, incorporato nelle membrane cellulari. Quando una cellula viene danneggiata, l'acido arachidonico viene rilasciato dalla sua membrana cellulare e viene convertito in prostaglandine, le quali causano dolore e infiammazione, a opera degli enzimi ciclo-ossigenasi (COX)-2. La liberazione di acido arachidonico richiede l'attivazione dell'enzima fosfolipasi A<sub>2</sub>. Tuttavia, le lipocortine, che provocano l'inibizione dell'enzima fosfolipasi A<sub>2</sub>, prevengono il rilascio di acido arachidonico, riducendo quindi la quantità di prostaglandine infiammatorie.

#### Inibizione surrenalica

I glucocorticoidi sono fondamentali per l'adattamento del corpo in situazioni di stress. Un'insufficienza surrenalica può predisporre un soggetto a non essere in grado di rispondere allo stress. È stato osservato che l'inibizione surrenalica avviene dopo 7-10 giorni di terapia steroidea. In situazioni di stress, può verificarsi un collasso cardiocircolatorio che, se non trattato adeguatamente, può portare alla morte. Poiché la maggior parte delle procedure implantologiche procura alti livelli di stress,

l'implantologo dovrebbe essere in grado di valutare il livello di inibizione surrenalica nei pazienti in terapia sostitutiva con glucocorticoidi.

È noto che una terapia di lunga durata con steroidi ad azione prolungata provoca inibizione surrenalica. L'entità della soppressione è in funzione sia della durata del trattamento sia della dose somministrata. Alcuni studi hanno dimostrato che l'uso di corticosteroidi ad azione rapida non incide significativamente sull'asse ipotalamo-ipofisario-surrenale (HPA, *Hypothalamus-Pituitary Adrenal*) e che i livelli di cortisolo, che vengono inizialmente inibiti, ritornano ai valori normali dopo 7 giorni.<sup>57</sup> In conclusione, l'asse HPA, anche se inizialmente alterato dalla terapia con desametasone, viene completamente ripristinato. Inoltre, l'entità dello stress chirurgico legato alle procedure operatorie orali sembra essere insufficiente per superare la soppressione del meccanismo di feedback negativo dell'asse HPA causato dalla somministrazione di steroidi. I livelli terapeutici di steroidi sono presenti a livello cellulare per prevenire ogni manifestazione di insufficienza surrenalica.<sup>58</sup>

#### Tempistica

L'utilizzo di steroidi sintetici dovrebbe essere basato sulla produzione dello steroide naturale cortisolo (idrocortisone) nel corpo. Di norma il cortisolo viene prodotto dal colesterolo del plasma in quantità di 15-30 mg al giorno.<sup>59</sup> In situazioni stressanti (per esempio, infezioni, malattia, traumi), possono essere secreti anche 300 mg di cortisolo. Le concentrazioni plasmatiche di cortisolo sono molto più alte al mattino che al pomeriggio. Alcuni studi hanno mostrato che una dose di desametasone somministrata al mattino (alle 8) non altera significativamente i livelli di cortisolo endogeno circolante. Tuttavia, la stessa dose somministrata nel pomeriggio (alle 16) può causare una soppressione completa del ciclo HPA. Il tasso di secrezione è dettato dall'asse ipofisario-surrenale, con un meccanismo di feedback negativo.<sup>61</sup> Quindi, la somministrazione di glucocorticoidi idealmente dovrebbe essere eseguita al mattino, in modo che si abbia la stimolazione del ritmo normale diurno, riducendo al minimo la possibilità di soppressione dell'HPA.<sup>62</sup>

### Glucocorticoidi in medicina e odontoiatria

Da quando i glucocorticoidi sono entrati in commercio, nel 1942, sono stati utilizzati clinicamente in due modi: (1) per trattamenti terapeutici in vari processi infiammatori e malattie autoimmuni; (2) in trattamenti profilattici di infiammazioni e dolore associato. Oggi sono ancora utilizzati nella terapia di tutta la gamma di malattie autoimmuni. Nella letteratura odontoiatrica, l'uso vantaggioso dei glucocorticoidi nella prevenzione di complicazioni postoperatorie dopo chirurgie orali traumatiche,<sup>63</sup> osteotomie sagittali intraorali,<sup>64</sup> vestiboloplastica con innesti di mucosa palatina, riduzione di edema e dolore dopo procedure chirurgiche<sup>54-56,65</sup> è stato ben documentato. Inoltre, è stato dimostrato che essi si associano a una minore necessità di farmaci antidolorifici dopo gli interventi.<sup>66,67</sup> È stato anche dimostrato che questi farmaci hanno la capacità di avere un effetto di lunga durata e di causare minimi effetti collaterali sulla guarigione delle ferite, sulle infezioni e sull'inibizione surrenalica, con una minima alterazione del sistema nervoso centrale (SNC).<sup>61</sup>

### Glucocorticoidi in implantologia

L'impiego dei glucocorticoidi è parte integrante del trattamento dell'edema postchirurgico dopo procedure implantari. La scelta del glucocorticoide sintetico ideale per la chirurgia implantare dovrebbe mantenere un'alta potenza antinfiammatoria con effetti mineralcorticoidi minimi. Il glucocorticoide che risponde al meglio a questi requisiti è il desametasone ad azione prolungata. È fondamentale che questo farmaco venga somministrato prima dell'intervento per ottenere livelli ematici adeguati. Inoltre, dovrebbe essere somministrato la mattina, quando avviene la naturale secrezione di cortisolo. Questa modalità di somministrazione interferirà scarsamente con il sistema cortico-surrenale. Poiché l'infiammazione raggiunge il suo apice di solito tra le 48 e le 72 ore, il trattamento postoperatorio con desametasone non dovrebbe superare i 3 giorni dopo la chirurgia. La dose non dovrebbe superare l'equivalente di 300 mg di cortisolo, con dosi decrescenti il secondo e terzo giorno, per ridurre i possibili effetti collaterali. È stato dimostrato che questa terapia cortisonica con alto dosaggio e breve durata non condiziona significativamente l'asse HPA.<sup>58,68,69</sup>

Un altro beneficio della somministrazione di desametasone è il suo potente effetto antiemetico, per il trattamento preventivo di nausea e vomito postoperatori. Oggi è un farmaco accettato per il paziente che si sottopone a chirurgia ospedaliera ambulatoriale e di norma viene somministrato per via endovenosa al dosaggio di 8-10 mg.<sup>70,71,106</sup>

Le controindicazioni all'uso di corticosteroidi includono infezioni attive (virali, batteriche, fungine), tubercolosi, herpes simplex oftalmico, glaucoma primario, psicosi acuta e diabete mellito. È necessario avere particolare attenzione con i pazienti diabetici, poiché i glucocorticoidi hanno azione antinsulinica, che causa un aumento della glicemia e glicosuria.<sup>72</sup>

### Crioterapia

Un altro metodo terapeutico per aiutare a ridurre l'entità e la durata dell'infiammazione terapeutica è l'applicazione di

impacchi freddi. È stato riportato che gli impacchi freddi, sotto forma di borse di ghiaccio o di sacchetti confezionati applicati extraoralmente sul sito chirurgico, riducono l'edema al minimo.<sup>73</sup> Si ritiene che l'applicazione di impacchi freddi causi vasocostrizione dei vasi capillari, riducendo quindi il flusso di sangue e linfa nella regione, con conseguente riduzione dell'infiammazione.<sup>74</sup> Inoltre, con una temperatura più bassa nel sito chirurgico si riduce il metabolismo cellulare. Di conseguenza, le cellule della zona traumatizzata consumano meno ossigeno, cosa che permette loro di sopravvivere per un periodo più lungo all'ischemia.

### Crioterapia come agente antinfiammatorio

L'utilizzo della crioterapia è altamente consigliabile in ogni procedura implantare in cui si preveda un'infiammazione. Le medicazioni fredde (sacchetti di ghiaccio) dovrebbero essere applicate extraoralmente sul sito chirurgico per 20 min, con intervalli di 20 min, per le prime 24-36 ore. Bisogna fare attenzione a non applicare il ghiaccio per più di 2 giorni, perché un uso prolungato può causare una tumefazione di rimbalzo con distruzione delle cellule.

## GESTIONE DEL DOLORE POSTCHIRURGICO

È stato documentato che il dolore viene trattato in maniera inadeguata nel 50% delle procedure chirurgiche.<sup>75</sup> Queste esperienze dolorose predispongono il paziente all'amplificazione degli stimoli negativi (iperalgia) e causano la sensazione di dolore in procedure in genere non dolorifiche (allodinia).<sup>76,77</sup> Quindi, i pazienti che hanno avuto esperienze dolorose possono sentire più dolore e avere bisogno di un maggior effetto analgesico nelle chirurgie future. L'obiettivo del controllo del dolore in implantologia è di avere livelli di analgesico adeguati prima della cessazione dell'anestesia locale e un regime analgesico postoperatorio ben controllato per il comfort del paziente.

### Analgesia preventiva

L'*analgesia preventiva* viene definita come l'introduzione di un regime analgesico prima della comparsa degli stimoli dolorosi. In relazione alla chirurgia implantare, è vantaggioso avere livelli ematici di analgesico adeguati prima di iniziare la chirurgia. L'obiettivo è di prevenire la sensibilizzazione del sistema nervoso a stimoli successivi che potrebbero amplificare il dolore. La chirurgia implantare è ideale per questo tipo di trattamento, perché di solito è elettiva, e la tempistica dello stimolo doloroso è conosciuta.

La manipolazione di tessuti duri e molli durante le procedure implantari e di innesto osseo predispone il paziente al dolore postoperatorio. L'estensione dello scollamento del tessuto, l'entità della preparazione ossea, i fattori intrinseci del paziente e la durata dell'intervento hanno effetto sull'intensità e sulla durata del dolore postoperatorio. L'iperalgia è caratterizzata

da sensazioni di dolore aumentate, riduzione della soglia del dolore e aumento della risposta allo stimolo doloroso superiore al valore soglia. Attraverso la somministrazione di analgesico prima del danno tissutale, la sensibilità di questi recettori viene drasticamente ridotta e può essere eliminata.<sup>80</sup>

### Meccanismo del dolore

Il meccanismo degli stimoli dolorifici è modulato dal sistema nervoso centrale e periferico. Gli stimoli dolorosi (danneggiamento dei tessuti) causano la trasmissione, da parte dei nocicettori periferici, di un segnale lungo le fibre nervose delle radici dei gangli dorsali. I loro assoni contraggono sinapsi nel corno dorsale del midollo spinale, quindi viaggiano lungo il tratto spino-talamico fino al talamo e alla corteccia. Quando sono nel talamo e nella corteccia, i segnali originati dal danneggiamento tissutale formano l'interpretazione soggettiva del dolore.

Con stimoli dolorosi ripetuti, i nocicettori periferici diventano più sensibili. La sensibilità di questi recettori viene aumentata anche da fattori tissutali e da mediatori dell'infiammazione liberati nel corso del danno tissutale. Sono presenti numerosi mediatori dell'infiammazione, come prostaglandine, chinine, leucotrieni, sostanza P e istamina. Questi mediatori iniziano e amplificano gli impulsi nocicettivi che sono trasmessi all'SNC per la percezione del dolore.

I mediatori più importanti, le prostaglandine, sono estremamente importanti nella sensibilizzazione dei neuroni periferici agli stimoli locali. Le prostaglandine vengono anche sintetizzate nel midollo spinale e nel cervello e aumentano la sensibilità al dolore reclutando neuroni secondari per rispondere allo stimolo primario.<sup>81</sup>

Una delle classi di analgesici più comunemente usati, i FANS, agisce sul sito di danno tissutale, sul midollo spinale e sul cervello, prevenendo la formazione di prostaglandine, inibendo la ciclo-ossigenasi (COX). Quest'ultima è un enzima che demolisce l'acido arachidonico per la sintesi delle prostaglandine. Nei tessuti esistono due COX ben identificate, la COX-1 e la COX-2. Gli enzimi COX-1 favoriscono l'emostasi (degranulazione e adesione delle piastrine), l'integrità della mucosa gastrica e la funzionalità renale. Gli enzimi COX-2 sono una forma inducibile la cui sintesi viene attivata da un danno ai tessuti, che porta alla formazione di prostaglandine proinfiammatorie, che giocano un ruolo primario nell'infiammazione, nel dolore e nella febbre. Recentemente è stato descritto un nuovo tipo di COX (COX-3), che si trova nel cervello e si pensa che sia il sito di azione del paracetamolo.<sup>82</sup>

Contrariamente ai FANS, gli oppioidi hanno un meccanismo di azione diverso per ridurre il dolore. Essi agiscono sull'SNC legandosi a recettori specifici ( $\mu$  oppiacei), prevenendo quindi la trasmissione del dolore lungo le vie dei nocicettori, mentre attivano vie inibitorie che scendono lungo il midollo spinale. Legandosi a questi recettori  $\mu$ -oppiacei, impediscono il rilascio della sostanza P, prevenendo perciò gli stimoli dolorifici.<sup>83</sup>

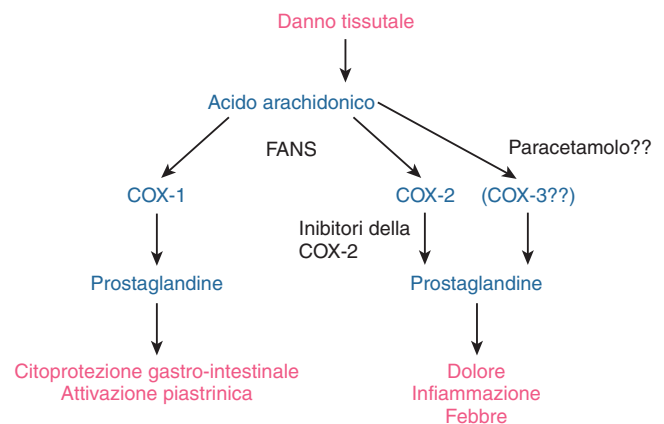
## GESTIONE DEL DOLORE POSTOPERATORIO

In implantologia possono essere utilizzate differenti classificazioni e meccanismi di soppressione del dolore. È stato stabilito un protocollo di controllo del dolore che semplifica e standardizza i diversi aspetti della gestione del dolore (Figura 21-3; Box 21-4; Tabella 21-5):

1. analgesici non oppiacei (non narcotici);
2. analgesici oppiacei (narcotici);
3. adiuvanti.

### Farmaci non oppiacei

Gli analgesici non oppiacei utilizzati in implantologia odontoiatrica includono paracetamolo, FANS, inibitori della COX-2 e tramadolo.



**Figura 21-3** Meccanismo d'azione dei vari enzimi della ciclo-ossigenasi (COX). FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei.

### Box 21-4 Classificazione degli analgesici in odontoiatria

#### Non oppiacei

1. FANS
2. Paracetamolo
3. Tramadolo
4. Inibitori della COX-2

#### Oppiacei

1. Codeina
2. Idrocodone
3. Ossicodone
4. Meperidina

#### Adiuvanti

1. Glucocorticoidi
2. Anestetici ad azione prolungata
3. Antidepressivi triciclici

**Tabella 21-5** Agenti analgesici utilizzati per controllare il dolore postchirurgico

ANALGESICI	INIZIO (ore)	PICCO (ore)	DURATA (ore)	DOSE RACCOMANDATA	INTERVALLO TRA I DOSAGGI (ore)	DOSE MASSIMA GIORNALIERA
<b>Non oppiacei</b>						
Paracetamolo	0,5	0,5-2	4-6	650-100mg	4-6	4000 mg
Ibuprofene	0,5	1-2	4-6	400 mg	4-6	2400 mg
Naproxene	1	2-4	5-7	275-550mg	6-8	1375 mg
Tramadolo	0,5	1-2	4-6	50-100mg	4-6	400 mg
<b>Oppiacei</b>						
Codeina	0,1-0,3	0,5-1	4-6	60mg	3-4	
Idrocodone	0,25-0,5	0,5	4-8	5-10 mg	4-6	
Oxicodone	0,25-0,5	1	4-6	5-10 mg	4-6	
Meperidina	0,1-0,45	0,5-1	2-4	50-100mg	6	
Propossifene	0,5-1	2-2,5	4-6	65-130mg	4-6	

### Paracetamolo

Il meccanismo d'azione del paracetamolo non è conosciuto; tuttavia, si crede che coinvolga le vie delle prostaglandine all'interno dell'SNC, con scarsa influenza sulla sintesi periferica delle prostaglandine. È stato descritto che l'enzima COX-3 è pienamente espresso in cervello, midollo spinale e cuore. La sua funzione primaria è di regolare la risposta al dolore e alla febbre e si pensa che questo sia il sito d'azione del paracetamolo.<sup>84</sup>

Il paracetamolo è indicato per il dolore lieve o medio e rappresenta un'alternativa sicura ai FANS. Ha eccellenti proprietà analgesiche e antipiretiche, ma non ha gli effetti collaterali associati ai FANS. Come questi, il paracetamolo ha una dose massima (4 g/die) per l'effetto analgesico. Tuttavia, diversamente dai FANS, ha minime proprietà antinfiammatorie. L'effetto collaterale principale è un danno al fegato, che è associato a un uso protratto di questo farmaco.

### Farmaci antinfiammatori non steroidei

I FANS sono tra gli analgesici oggi più comunemente utilizzati in implantologia. Le prove cliniche hanno mostrato che i FANS sono efficaci a ogni livello di dolore (lieve, medio e grave).<sup>85,86</sup> Si pensa che il meccanismo di azione dei FANS consista nell'inibizione della sintesi di prostaglandine dall'acido arachidonico. Attraverso l'inibizione della COX, si previene la trasformazione dell'acido arachidonico negli immediati precursori delle prostaglandine. Quindi, con la mancanza di prostaglandine nel tessuto, l'iperalgia e l'edema associati all'infiammazione acuta vengono ridotti al minimo.<sup>87</sup>

La ragione principale per cui i FANS sono usati così largamente è perché agiscono molto bene come analgesici e hanno effetti variabili sull'infiammazione (dose- e farmaco-dipendenti). L'infiammazione e il dolore sono due entità separate, con dosaggi analgesici che hanno un tetto massimo,<sup>88</sup> mentre le dosi antinfiammatorie non ne hanno. Relativamente all'effetto analgesico, non esistono ragioni per superare il tetto analgesico per il trattamento del dolore acuto, poiché dosi più elevate non

**Tabella 21-6** Rischi relativi di complicazioni gastro-intestinali per i FANS

FANS	RISCHIO RELATIVO
Nessuno	1,0
Ibuprofene	2,1
Ketoprofene	3,2
Naproxene	4,3
Indometacina	5,5
Acido acetilsalicilico	8-11
Ketorolac	24,7

FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei.

danno maggiore sollievo dal dolore e per contro aumentano la possibilità di effetti collaterali.

Gli effetti collaterali dei FANS sono numerosi e includono disturbi gastro-intestinali (dispepsia, erosioni, ulcere) ed effetti epatici, renali e cardiaci.<sup>89</sup> Questo gruppo di farmaci è responsabile del maggior numero di complicazioni gravi correlate a farmaci, sorpassando di gran lunga tutti gli altri medicinali.<sup>90</sup> Nel 2005, le morti legate a disturbi gastro-intestinali da FANS erano la quattordicesima causa di morte negli Stati Uniti, preceduti dagli omicidi (13°) e seguiti dall'arteriosclerosi (15°).<sup>91</sup> I vari tipi di FANS e i rischi associati sono elencati nella Tabella 21-6.<sup>103</sup>

I FANS hanno uno scarsissimo effetto sull'aggregazione piastrinica, perché i tempi di sanguinamento non vengono allungati. Con l'uso prolungato di FANS è stata osservata un'interferenza con la maggior parte dei farmaci antipertensivi. Quindi, se i pazienti assumono FANS per più di 5 giorni, è necessario monitorare la pressione arteriosa.

### Ibuprofene

L'ibuprofene è stato introdotto sul mercato nel 1969 come un nuovo FANS ed è divenuto il FANS più comunemente prescritto.<sup>93</sup> Esso viene utilizzato nel trattamento di dolore lieve e medio, e in studi clinici è stato dimostrato ridurre significativamente il dolore postoperatorio.<sup>94,95</sup> La dose massimale di analgesico è 400 mg/dose e 1200 mg/die,<sup>96</sup> ed è stato dimostrato che a queste dosi l'ibuprofene è sicuro come il paracetamolo, con un migliore effetto analgesico e minori nausea e crampi.<sup>98</sup>

### Acido acetilsalicilico

L'acido acetilsalicilico è stato il primo prototipo di FANS. Ha proprietà analgesiche, antinfiammatorie e antipiretiche. Tuttavia, a dosi analgesiche, i rischi per il tratto gastro-intestinale sono alti. L'acido acetilsalicilico non è il farmaco di scelta per la gestione dei pazienti chirurgici implantari, per il suo effetto antiplastrinico molto significativo.

### Tramadolo

Il tramadolo costituisce una classe di analgesici a sé, perché è un analgesico ad azione centrale con due caratteristiche complementari: oppioide e antidepressivo. Agisce inibendo il riassorbimento di noradrenalina e serotonina entro le vie del dolore dell'SNC e anche con la sua bassa affinità per i recettori  $\mu$ -oppiacei.<sup>98</sup> Il tramadolo è un farmaco non inserito nella tabella degli stupefacenti ed è associato a minori effetti collaterali simil-oppiacei quali la dipendenza, la sedazione, la depressione respiratoria e la costipazione.<sup>99,100</sup> L'efficacia analgesica del tramadolo è simile a quella della codeina (60 mg) ed è indicato per la gestione del dolore medio e medio-grave. Questo farmaco costituisce un'alternativa analgesica per il trattamento di dolore postoperatorio nei pazienti che abbiano un'intolleranza ai FANS correlata al tratto gastro-intestinale e agli oppiacei. È stato dimostrato che il tramadolo è efficace nella riduzione del dolore se combinato con il paracetamolo. Viene commercializzato come analgesico combinato che contiene 37,5 mg di tramadolo e 325 mg di paracetamolo e negli studi sul dolore ha dimostrato di avere un'efficacia eccellente.<sup>101,102</sup>

### Inibitori della COX-2

L'ultima classe di farmaci analgesici che contrastano il dolore e l'infiammazione sono gli inibitori della COX-2 (celecoxib, rofecoxib, valdecoxib). Il vantaggio principale di questa classe di farmaci è la mancanza di effetti collaterali sul tratto gastro-intestinale. Recentemente molti di questi farmaci sono stati ritirati della Food and Drug Administration (FDA) a causa delle gravi complicazioni cardiovascolari. Inoltre, non è stato dimostrato che questa classe di farmaci determini un migliore controllo del dolore o abbia maggiori proprietà antinfiammatorie rispetto all'ibuprofene.

### Narcotici (oppiacei)

I narcotici (oppiacei) sono i farmaci principali per l'analgesia del dolore medio e grave di origine dentale. Sono analgesici che agiscono centralmente in competizione per i recettori  $\mu$

e  $\kappa$  degli oppiacei. La morfina, che è un oppiaceo naturale, viene generalmente accettata come il prototipo dei narcotici. La potenza di tutti gli altri narcotici viene paragonata a quella della morfina.

Diversamente dai non oppiacei, gli oppiacei non hanno un effetto massimale per l'analgesia. Quando la dose aumenta, aumenta anche l'effetto analgesico. Tuttavia, oltre a dare sollievo al dolore legandosi ai  $\mu$ -recettori, possono dare euforia, nausea, vomito e costipazione. Con dosi elevate, possono verificarsi sedazione e depressione respiratoria. Con l'uso cronico, sono frequenti la dipendenza fisica e psicologica.

La parte successiva discute i narcotici più comunemente utilizzati in implantologia. Strutturalmente questi narcotici sono simili alla morfina e danno lo stesso grado di sollievo dal dolore ed efficacia illimitata a dosi equipotenti.

### Codeina

La codeina è un alcaloide che si trova in natura classificato come un analgesico lieve. Ha eccellenti proprietà antitussigene, ma è associata a notevoli effetti di nausea e costipazione. La codeina somministrata oralmente è biodisponibile solo al 60%, con solo il 10% che viene demetilato a morfina. Questo 10% è l'unica parte responsabile delle proprietà analgesiche, mentre il restante 90% non ha efficacia. A causa degli effetti collaterali e della bassa potenza, paragonata ad altri oppiacei, la codeina di solito non rappresenta l'oppiaceo di prima scelta in implantologia.

### Idrocodone

L'idrocodone bitartrato è un analgesico narcotico semisintetico e un antitussigeno con molte proprietà qualitativamente simili alla codeina. In genere è utilizzato come analgesico combinato con paracetamolo o ibuprofene. Per molti anni questo narcotico è stato il farmaco più prescritto con ricetta medica negli Stati Uniti. L'idrocodone dà dipendenza e i suoi più comuni effetti collaterali sono vertigini, sedazione, nausea e vomito.

### Ossicodone

L'ossicodone è un oppiaceo semisintetico con azione analgesica simile alla morfina. È raccomandato per il trattamento del dolore medio e grave, essendo le sue azioni principali analgesia e sedazione. Ha un'eccellente biodisponibilità orale, poiché conserva metà della sua attività analgesica se somministrato oralmente. L'ossicodone ha gli stessi effetti collaterali della maggior parte degli altri oppiacei, con un potenziale elevato di abuso e farmaco-dipendenza. L'ossicodone viene commercializzato come un narcotico combinato con paracetamolo o acido acetilsalicilico. È stato commercializzato recentemente un ossicodone a lento rilascio, che ha un elevato potenziale di abuso.

### Meperidina

La meperidina viene principalmente utilizzata in contesto ospedaliero per via intramuscolare. La maggior parte della meperidina viene convertita in normeperidina, che è un metabolita senza proprietà analgesiche; tuttavia, è un forte stimolante dell'SNC. Poiché la meperidina in forma orale ha una bassa biodisponibilità (25%), un rischio maggiore si ha per l'accumulo

di normeperidina. Di conseguenza, la meperidina è una scelta sbagliata per un oppiaceo somministrato oralmente.

## TERAPIA ANALGESICA COMBINATA PER IL DOLORE POSTOPERATORIO

Una strategia per la gestione del dolore che impieghi diversi analgesici con meccanismi d'azione differenti viene chiamata *terapia analgesica combinata*. L'obiettivo di combinare diversi tipi di analgesici è di aumentare l'effetto antidolorifico diminuendo la possibilità di effetti collaterali. Quando diversi farmaci vengono usati in combinazione, gli effetti sinergici e additivi permettono l'utilizzo di dosi minori per ogni farmaco.

In una terapia combinata, il paracetamolo o un FANS viene utilizzato con un oppiaceo. A causa dell'effetto massimale del paracetamolo e dei FANS, un dosaggio ulteriore non darà un'analgesia maggiore, ma aumenterà gli effetti collaterali (Tabella 21-7).

### Agenti analgesici in odontoiatria implantare

La scelta di un antidolorifico o di un regime analgesico per la gestione del dolore postchirurgico si basa idealmente sull'intensità del dolore prevista. Quest'ultima può essere incentrata sulla storia medica del paziente, sulla soglia del dolore passata, sul tipo di procedura, sull'estensione del sollevamento tissutale e sulla durata della procedura. A causa della molteplicità degli agenti e delle numerose opzioni di trattamento del dolore postchirurgico dopo chirurgia implantare, è stato formulato

un protocollo di controllo del dolore, per favorire la somministrazione adeguata di questi agenti. In accordo con le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la procedura e il paziente devono essere classificati come lieve, moderato o grave.

### Dolore lieve

Il dolore lieve di solito è autolimitato e si risolve con le normali dosi raccomandate di FANS.

### Dolore medio

Il dolore medio è più intenso del lieve e in genere non si risolve totalmente con i FANS. Interferisce con la funzione e disturba le attività della vita quotidiana.

### Dolore grave

Il dolore grave viene definito come un dolore che interferisce con alcune o tutte le attività quotidiane. Il paziente può essere allettato e sottoposto a un potente trattamento a base di oppiacei per giorni. Possono essere necessarie terapie con farmaci adiuvanti.

### Controllo del dolore chirurgico postoperatorio

L'obiettivo della gestione del dolore postchirurgico è di ottimizzare il comfort del paziente con strategie farmacologiche e comportamentali. L'OMS ha formulato una "scala" degli analgesici per il trattamento e la gestione del dolore. Il protocollo seguente descrive tre gradini nel trattamento del dolore acuto (Box 21-5).<sup>103</sup>

**Tabella 21-7** Associazioni di analgesici

NOME GENERICO	DOSE MEDIA PER ADULTI	REGIME DI PRESCRIZIONE
5 mg codeina/300 mg paracetamolo	1-2 compresse ogni 4 ore	III
15 mg codeina/300 mg paracetamolo	1-2 compresse ogni 4 ore	III
30 mg codeina/300 mg paracetamolo	1-2 compresse ogni 4 ore	III
60 mg codeina/500 mg paracetamolo	1 compressa ogni 4 ore	III
5 mg idrocodone/500 mg paracetamolo	1-2 compresse ogni 4-6 ore (massimo 8 compresse al giorno)	III
7,5 mg idrocodone/750 mg paracetamolo	1 compressa ogni 4-6 ore	III
7,5 mg idrocodone/650 mg paracetamolo	1 compressa ogni 4-6 ore	III
10 mg idrocodone/660 mg di paracetamolo	1 compressa ogni 4-6 ore	III
10 mg idrocodone/650 mg di paracetamolo	1 compressa ogni 4-6 ore	III
7,5 mg idrocodone/200 mg ibuprofene	1-2 compresse ogni 6 ore	III
5 mg oxicodone/325 mg paracetamolo	1-2 compresse ogni 4-6 ore	II
7,5 mg oxicodone/500 mg paracetamolo	1-2 compresse ogni 4-6 ore (massimo 8 compresse al giorno)	II
10 mg oxicodone/650 mg paracetamolo	1 compressa ogni 4-6 ore	II
5 mg oxicodone/400 mg ibuprofene	1 compressa ogni 6 ore (massimo 4 compresse al giorno)	II

### Box 21-5 Scala degli analgesici dell'Organizzazione Mondiale della Sanità

#### Modello concettuale a tre gradini

1. Non oppiacei + adiuvanti
2. Non oppiacei + adiuvanti + oppiacei (medi)
3. Non oppiacei + adiuvanti + oppiacei (gravi)

### Tabella 21-8 Protocollo di controllo del dolore raccomandato

FARMACO	DOSAGGIO
<b>PCP 1: previsto dolore lieve</b>	
Ibuprofene	400 mg 1 ora prima
<b>PCP 2: previsto dolore lieve-medio</b>	
Ibuprofene + idrocodone	400 mg ora 1 ora prima dell'intervento + continuare per 4 volte/die per 2 giorni con 5 mg/500 mg se necessario
<b>PCP 3: previsto dolore medio</b>	
Ibuprofene + idrocodone	400 mg 1 ora prima dell'intervento + continuare per 4 volte /die per 2 giorni. Se necessario 7,5 mg/750 mg 4 volte/die per 2 giorni
<b>PCP 4: previsto dolore grave</b>	
Ibuprofene + idrocodone	400 mg 1 ora prima dell'intervento + continuare per 4 volte/die per 2 giorni. Se necessario 10 mg/660 mg 4 volte/die per 2 giorni

1. Il primo gradino è massimizzare l'utilizzo di FANS (paracetamolo, ibuprofene) per il dolore lieve e moderato. Vengono spesso consigliati farmaci adiuvanti come glucocorticoidi e crioterapia.
2. Quando il dolore persiste o si prevede un dolore medio, ai FANS dovrebbe essere aggiunto un oppiaceo (idrocodone, codeina). La dose fissata di oppiacei con i FANS fornisce un'analgesia ulteriore. Viene anche consigliato l'uso della crioterapia e dei glucocorticoidi.
3. Quando è previsto o persiste un dolore medio e grave, questo dovrebbe essere trattato aumentando la dose di oppiacei. I glucocorticoidi e la crioterapia apportano benefici particolari, quando non sono controindicati.

Seguendo le linee guida dell'OMS è stato formulato un protocollo di controllo per il trattamento del dolore postchirurgico basato sul dolore postoperatorio previsto (Tabella 21-8).

### Anestetici locali

Gli anestetici locali sono una componente integrante di tutte le procedure chirurgiche implantari. Essi sono necessari per eseguire l'intervento senza dolore e sono efficaci per diminuire l'inizio e la durata del dolore. Il chirurgo orale deve avere approfondite conoscenze della farmacocinetica dei differenti anestetici locali utilizzati in implantologia. Gli anestetici dentali più comunemente impiegati sono le amidi, che sono conosciute per la loro bassa tossicità e la loro relativa mancanza di allergenicità.

Gli anestetici locali prevengono il dolore postoperatorio bloccando la generazione e la conduzione dei potenziali d'azione nei neuroni sensitivi. Ciò impedirà agli impulsi nocicettivi indotti di raggiungere l'SNC e causare iperalgesia postoperatoria di origine centrale. La Tabella 21-9 riporta i dati sul dosaggio degli anestetici locali.

### Lidocaina

Il composto con il quale la maggior parte altri anestetici locali vengono confrontati è la lidocaina al 2%-adrenalina 1/100.000.

### Tabella 21-9 Dati sul dosaggio dell'anestetico locale

SOLUZIONE ANESTETICA	DOSE MASSIMA	pKA	INIZIO (min)	DURATA (min)		ELIMINAZIONE EMIVITA (min)
				MASCELLA	MANDIBOLA	
Lidocaina al 2% (1:100K adrenalina)	7 mg/kg	7,9	2-4	170	190	90
Mepivacaina al 2% (1:20K neocobefrina)	6,6mg/kg	7,6	2-4	130	185	115
Articaina allo 4% (1:100K adrenalina)	7,0mg/kg	7,8	2-4	140	270	20
Bupivacaina allo 0,5% (1:200K adrenalina)	1,3mg/kg	8,1	5-8	340	440	210
Mepivacaina al 3% senza adrenalina	6,6mg/kg	7,6	2-4	90	165	115

Questa soluzione è comunemente utilizzata per infiltrazioni o blocchi anestetici ed è considerata un anestetico di media durata. La lidocaina viene fornita in altre due forme: con alta concentrazione di vasocostrittore (1/50.000 di adrenalina) o senza vasocostrittore (semplice).

### Mepivacaina

La mepivacaina è un anestetico molto simile alla lidocaina come rapidità di azione, durata e grado di tossicità. Il dosaggio normalmente utilizzato in odontoiatria è una soluzione al 2% con l'aggiunta di 1/20.000 di levonordefrina come vasocostrittore. Questo anestetico viene anche fornito in soluzione al 3% (semplice), e viene utilizzato per piccoli interventi o quando il vasocostrittore è controindicato.

### Articaina

L'articaina è il più recente degli anestetici di tipo amidico, approvato nel 2000 dalla FDA per il suo utilizzo negli Stati Uniti. L'articaina differisce strutturalmente dagli altri anestetici di tipo amidico, avendo una migliore solubilità lipidica, che migliora la sua permeabilità attraverso le barriere lipidiche delle membrane nervose. In secondo luogo, l'articaina ha un'emivita molto corta (20 min) rispetto agli altri anestetici di tipo amidico. Questa brevissima emivita è causata dal fatto che essa viene idrolizzata per oltre il 90% dalle esterasi plasmatiche, e non dal fegato come le altri amidi. Di conseguenza, l'articaina è meno preoccupante per gli individui con insufficienza epatica, ed è un farmaco più sicuro per quanto riguarda il potenziamento della dose nelle procedure di lunga durata.

### Anestetici ad azione prolungata

È stato dimostrato che il dolore postoperatorio in odontoiatria raggiunge la sua massima intensità nelle prime 12 ore dopo l'intervento.<sup>104</sup> Quando si confronta l'analgesia (riduzione della sensazione di dolore) con l'anestesia (completa eliminazione della sensibilità e della sensazione di dolore), si evince che

la completa eliminazione del dolore può essere vantaggiosa per tutto l'immediato periodo postoperatorio. Gli anestetici locali giocano un ruolo chiave nell'esperienza del dolore postoperatorio dei pazienti. Se l'implantologo può mantenere il paziente senza dolore nel periodo iniziale, dolore e disagio saranno minimizzati anche nel breve termine. La maggior durata dell'anestesia e la diminuzione del dolore nel periodo postoperatorio sono efficaci nel ridurre la quantità di analgesici necessaria dopo l'intervento.<sup>105</sup>

Il più comune anestetico amidico di lunga durata è la bupivacaina. Questo anestetico locale gioca un ruolo vitale nella gestione del dolore. Per la sua farmacocinetica unica, la bupivacaina è stata ampiamente studiata ed è stato dimostrato che è sicura e di gran lunga superiore agli altri anestetici locali di lunga durata. La bupivacaina è un anestetico locale amidico che è strutturalmente simile alla lidocaina e alla mepivacaina. Essa è più efficace e meno tossica degli altri tipi di anestetici amidici. A causa del suo alto pKa (8,1), la bupivacaina ha una durata 2-3 volte superiore alla lidocaina o alla mepivacaina. La concentrazione di adrenalina nella bupivacaina è molto più bassa (1/200.000 di adrenalina) rispetto ai normali anestetici, limitando quindi le sue capacità di influire sull'emostasi.

### Sovraddosaggio di anestetici locali

Una seria complicazione, il sovraddosaggio di anestetici locali, costituisce una grande preoccupazione in implantologia odontoiatrica. Dato che molti interventi implantari hanno una lunga durata, viene spesso somministrata una grande quantità di anestetico. Una particolare attenzione deve essere prestata durante gli interventi implantari al numero di fiale e al tipo di anestetico utilizzati. La Tabella 21-10 elenca gli anestetici e la dose massima consigliata dalle case farmaceutiche in base al peso del paziente e al contenuto e numero delle fiale. In ogni caso, il numero massimo di fiale è tempo-dipendente. L'emivita non è indicativa della durata dell'anestetico, tuttavia può essere utilizzata come guida per la somministrazione

**Tabella 21-10** Numero massimo di fiale di anestetico raccomandato dalle case farmaceutiche

PESO DEL PAZIENTE (kg)	LIDOCAINA AL 2% 1/100 K ADRENALINA	MEPIVACAINA AL 2% 1/20 K NEOCOBEFRINA	ARTICAINA AL 4% 1/100 K ADRENALINA	BUPIVACAINA AL 5% 1/200 K ADRENALINA
36	6,5	6,5	3,5	5
45	8	8	4,5	6,5
54	10	10	5,5	8
63	11,5	11	6	9
72	13	11	7	10
81	13,5	11	7	10
90	13,5	11	7	10



ripetuta di anestetico durante gli interventi lunghi. Dopo un tempo pari all'emivita, se le funzioni del fegato sono normali, può essere somministrata una dose pari al 50% delle quantità permesse con ragionevole sicurezza.

Particolare attenzione deve essere prestata all'uso combinato di anestetici locali. In implantologia l'impiego di due anestetici amidici insieme, lidocaina e bupivacaina, è comune. Sebbene sia accettabile, la dose totale non dovrebbe eccedere le dosi massime consigliate combinate. I calcoli dovrebbero essere scomposti nella dose totale della combinazione, in modo tale che vi sia tempo sufficiente per eliminare la dose iniziale.<sup>106</sup> Se si verifica una reazione tossica all'anestetico locale,<sup>107</sup> possono sopravvenire eccitazione dell'SNC, convulsioni, depressione respiratoria e arresto cardiaco (Box 21-6).

La maggior parte degli anestetici amidici (tranne l'articaina) viene metabolizzata nel fegato da un sistema di enzimi microsomiali. Perciò, nei pazienti con diminuzione delle funzioni epatiche (per esempio, alcolismo cronico, epatite), bisogna avere particolare cautela, soprattutto per quelli più anziani. È stato dimostrato che, in pazienti con malattie epatiche, l'emivita della lidocaina è 2,5 volte maggiore dei valori normali.<sup>108</sup> In questi pazienti deve essere prestata un'attenzione particolare alla quantità di anestetici utilizzati e la reiniezione deve essere rigorosamente ponderata. Oltre alle disfunzioni epatiche, i reni sono i principali organi responsabili dell'escrezione degli anestetici locali e dei loro metaboliti. I pazienti con significativi danni renali avranno anche difficoltà a eliminare gli anestetici dal sangue, con conseguente possibile aumento della tossicità.

I pazienti con disturbi cardiovascolari dovrebbero essere ben esaminati prima dell'utilizzo di anestetici contenenti adrenalina e dovrebbe essere prestata attenzione anche alla quantità di adrenalina somministrata. La dose massima sicura consigliata

per un paziente sano è 0,2 mg di adrenalina contro 0,04 mg per un paziente cardiopatico. Si dovrebbe inoltre sottolineare che, quando l'adrenalina non è compresa nell'anestetico, l'assorbimento sistemico del medicinale è molto più rapido e il numero massimo di fiale somministrabili è significativamente minore rispetto a quello degli anestetici con vasocostrittori.

### Anestetici di lunga durata in implantologia odontoiatrica

Per tenere il paziente il più possibile senza disagio, è altamente consigliabile utilizzare anestetici di lunga durata sia all'inizio sia alla fine dell'intervento. Somministrando un anestetico a lunga durata d'azione alla fine, il paziente rimarrà "senza dolore" più a lungo e avrà una diminuzione nell'inizio degli stimoli dolorosi. Tuttavia, deve essere prestata attenzione al numero e alla quantità di anestetici locali per evitare il sovradosaggio.

## AGENTI SEDATIVI

L'utilizzo della sedazione cosciente è un grande valore aggiunto per le procedure implantari. L'American Dental Association definisce la *sedazione cosciente* come un minimo abbassamento del livello di consapevolezza del paziente, il quale conserva la capacità di respirare continuamente e indipendentemente e di rispondere in maniera appropriata agli stimoli fisici o ai comandi verbali, e viene ottenuta con metodi farmacologici o non farmacologici, o una combinazione di entrambi.<sup>109</sup> Per la sedazione orale ed endovenosa sono attualmente disponibili diversi agenti sedativi. La Tabella 21-11 riporta agli agenti sedativi più comunemente usati per via orale e endovenosa.

### Box 21-6 Segni e sintomi della tossicità degli anestetici locali

#### Sintomi lievi

Logorrea  
Linguaggio impacciato  
Inquietudine  
Fascicolazioni muscolari localizzate  
Vertigine  
Acufreni  
Disorientamento

#### Sintomi progressivi

Letargia  
Mancanza di reattività  
Sonnolenza/sedazione  
Mancanza di tono muscolare  
Leggera diminuzione della pressione sanguigna e della frequenza respiratoria e cardiaca

Adattato da Bennett CR: *Monheinis local anesthesia and pain control in dental practice*, ed 7, St Louis, 1984, Mosby.

### Benzodiazepine

Le benzodiazepine sono i medicinali più efficaci disponibili per l'ansia relativa ai trattamenti odontoiatrici. Questi farmaci hanno effetti depressivi sui livelli subcorticali dell'SNC. Le benzodiazepine producono ansiolisi e amnesia anterograda, che sono estremamente utili per i pazienti che devono sottoporsi a sedazione cosciente per interventi odontoiatrici. Il meccanismo esatto non è conosciuto, ma si ritiene che le benzodiazepine possano avere un effetto sul sistema limbico e sul talamo, che sono coinvolti negli stati emozionali e nel comportamento.<sup>110</sup>

### Diazepam

Il diazepam di solito non è un agente efficace per pazienti molto apprensivi, a meno che non venga somministrato per via endovenosa. Tuttavia, è estremamente efficace se dato oralmente la notte prima dell'intervento in un dosaggio di 5-10 mg. I vantaggi del diazepam per gli interventi odontoiatrici sono

**Tabella 21-11 Sedativi orali ed endovenosi di uso più comune**

AGENTE SEDATIVO	CLASSE	SOMMINISTRAZIONE	INDUZIONE (min)	DURATA (ore)	EMIVITA (ore)	METABOLITI ATTIVI	DOSE ORALE	DOSE ENDOVENOSA	AMNESIA	ANALGESIA
Triazolam	Benzodiazepina	PO	60	1-2	2-3	No	0,125-0,25 mg	-	Si	No
Diazepam	Benzodiazepina	PO/EV	PO: 60 EV: 1-2	0,25-0,5	21-37	Si	0,2-0,5 mg/kg massimo 15mg	0,1 mg/kg	Si	No
Lorazepam	Benzodiazepina	PO/EV	PO: 120-240	EV:1-2	10-20	No	0,053 mg/kg massimo 4 mg	0,03-0,04 mg/kg	Si	No
Brevital	Barbiturico	EV	0,5	0,3	4	No	-	0,2-0,4 mg/kg	Si	No
Fentanyl	Narcotico	EV	0,5	0,75-1	3-4	No	-	1-2 µg/kg	No	Si
Propofol	Ipnotico-sedativo	EV	0,2-0,5	3-8 min	0,5-1,5	No	-	25-100 µg/kg/ min	Si	No
Midazolam	Benzodiazepina	PO/EV	0,5-1	0,25-1,25	1-4	No	0,5 mg/kg	0,01-0,1 mg/kg	Si	No

EV, per via endovenosa; PO, per via orale.

la riduzione del flusso salivare e il rilassamento dei muscoli scheletrici. Il maggiore svantaggio del diazepam è la sua emivita di 24 ore negli adulti e di 85 ore negli anziani. I metaboliti attivi (demetil-diazepam e oxazepam) sono responsabili della sedazione prolungata e del ritardato recupero, oltre che di alterazioni psicomotorie.<sup>110,111</sup>

### Midazolam

Il midazolam è una benzodiazepina ad azione rapida che ha una potenza doppia rispetto al diazepam. Essa è disponibile come sciroppo e come soluzione iniettabile. Il midazolam possiede proprietà anticonvulsivanti ed è anche un eccellente miorilassante, sedativo e amnesico. Gli effetti inibitori sull'SNC sono intensificati, e per questo il midazolam non dovrebbe essere associato ad altri farmaci depressori dell'SNC.

### Triazolam

Il triazolam è una benzodiazepina somministrata oralmente e un farmaco ipnotico a breve durata d'azione. Quando è dato oralmente, agisce velocemente e si è dimostrato sicuro ed efficace per le procedure odontoiatriche. Alcuni studi hanno dimostrato che il triazolam somministrato a dosi di 0,25-0,5 mg non provoca effetti collaterali sulla respirazione, sul ritmo cardiaco o sulla pressione arteriosa. Questo farmaco è anche ideale per i pazienti che soffrono di ipertensione, poiché è stato osservato che la pressione sanguigna scende di cinque punti.<sup>110,111</sup>

## Altri sedativi ansiolitici

### Fentanyl

Il fentanyl è un narcotico agonista degli oppiacei sintetici che produce analgesia, vertigini, sedazione ed euforia, ma non amnesia. Tutti gli oppiacei-agonisti producono una depressione della ventilazione legata alla dose. La depressione respiratoria è il risultato di una diminuita risposta dei centri della ventilazione all'anidride carbonica. Per questa ragione, bisogna prestare particolare attenzione quando si somministrano oppiacei-agonisti, specialmente quando questi sono in combinazione con altri sedativi. La nausea e il vomito sono altri effetti indesiderati degli oppiacei-agonisti. La nausea e il vomito indotti dagli oppiacei sono causati dalla stimolazione diretta dei recettori della dopamina nella zona trigger dei chemorecettori nel pavimento del quarto ventricolo.<sup>110</sup>

### Propofol

Il propofol è un agente sedativo-ipnotico endovenoso, commercializzato negli Stati Uniti nel 1989 da Zeneca Pharmaceuticals. È stato il primo di una nuova classe di agenti anestetici endovenosi: gli alchilfenoli. Il propofol è un sedativo anestetico

ideale per l'odontoiatria, perché agisce velocemente e ha una breve emivita. L'eliminazione del propofol è stata stimata essere tra le 2 e le 24 ore. Tuttavia, la durata dei suoi effetti clinici è molto più breve, perché il propofol si distribuisce rapidamente nei tessuti periferici. A causa del suo marcato effetto di depressione respiratoria e il suo stretto intervallo terapeutico, il propofol dovrebbe essere somministrato solo dagli anestesisti-rianimatori.<sup>110,111</sup>

### Agenti antagonisti

Il flumazenil è un antagonista delle benzodiazepine utilizzato come agente antagonista per il trattamento di overdose di benzodiazepine. Inverte gli effetti delle benzodiazepine per inibizione competitiva del sito di attacco per le benzodiazepine sui recettori GABA<sub>A</sub>. È stato introdotto nel 1987 da Hoffman-LaRoche.

L'inizio dell'azione è rapido e di solito gli effetti si vedono in 1-2 min. Il picco si osserva intorno ai 6-10 min. La dose raccomandata per gli adulti è di 200 µg ogni 1-2 min, fino a che non si vedono gli effetti, fino a un massimo di 3 mg all'ora. È commercializzato sotto forma di una soluzione trasparente per iniezione endovenosa, contenente 500 µg in 5 mL. Viene metabolizzato nel fegato in composti inattivi, che vengono escreti attraverso le urine.<sup>110,111</sup>

NOTA: Molte benzodiazepine hanno un'emivita più lunga del flumazenil, quindi sono necessarie dosi ripetute di flumazenil per prevenire una ripresa dei sintomi o il sovradosaggio dopo che la dose iniziale di flumazenil si è esaurita. Viene metabolizzato a livello epatico in composti inattivi che vengono escreti con le urine.

Il naloxone è un farmaco utilizzato come antidoto per la tossicità dei narcotici. Per avere un'azione più veloce, il naloxone viene iniettato per via endovenosa. Il farmaco agisce dopo circa 2 min e i suoi effetti possono durare circa 45 min.

Molti oppiacei hanno un'emivita più lunga del naloxone. Per questo motivo, i pazienti cui viene somministrato dovrebbero essere monitorati per un'ulteriore sedazione e potrebbero necessitare di dosi ripetute di naloxone, se si verificasse un'ulteriore sedazione o depressione respiratoria.

## PROTOCOLLO FARMACOLOGICO GLOBALE

A causa delle tante variabili (per esempio, locali, sistemiche, chirurgiche) che devono essere considerate nell'uso di agenti farmacologici in implantologia odontoiatrica, è stato sviluppato un protocollo per standardizzare l'impiego profilattico di questi agenti. Viene proposta una classificazione in quattro categorie basata sullo stato ASA del paziente e sul tipo di procedura (Tabella 21-12).

**Tabella 21-12 Protocolli farmacologici specifici per varie procedure implantologiche**

TIPO	CATEGORIA DEL PAZIENTE	PROCEDURE	ANTIBIOTICI	FANS	GLUCOCORTICOIDI	ANTIMICROBICI LOCALI	ANALGESICI
Tipo 1	ASA 1/ASA 2	Estrazioni semplici Impianti singoli/siti guariti Secondo stadio di scoperta Chirurgia con scollamento dei lembi limitato	Amoxicillina 1 g 1 ora prima della chirurgia	Ibuprofene: 400mg 1 ora prima della chirurgia	–	Clorexidina (intraorale/ extraorale) 15g 2 volte/die per 2 settimane	Protocollo per il controllo del dolore*
Tipo 2	ASA 1/ASA 2	Estrazioni multiple semplici Estrazioni traumatiche Impianti multipli con scollamento dei lembi limitato Innesto nell'alveolo Impianti immediati in assenza di patologia	Amoxicillina 1 g 1 ora prima della chirurgia	Ibuprofene: 400mg 1 ora prima della chirurgia	Desametasone 4 mg: 1 compressa la mattina dell'intervento chirurgico	Clorexidina (intraorale/ extraorale) 15g 2 volte/die per 2 settimane	Protocollo per il controllo del dolore
Tipo 3	ASA 1/ASA 2	Innesto osseo con membrana (aloplastico/eterologo/ allogenico) Impianti multipli con scollamento dei lembi esteso Impianti immediati multipli	Amoxicillina 1 g 1 ora prima della chirurgia, 500mg 3 volte/die per 3 giorni	Ibuprofene: 400mg 1 ora prima della chirurgia, 400mg 4 volte/die per 2 giorni	Desametasone 4 mg: 2 compresse la mattina dell'intervento chirurgico 2 compresse la mattina dopo l'intervento chirurgico 1 compressa la mattina del secondo giorno dopo l'intervento	Clorexidina (intraorale/ extraorale) 15g 2 volte/die per 2 settimane	Protocollo per il controllo del dolore

Continua

**Tabella 21-12** Protocolli farmacologici specifici per varie procedure implantologiche – *continua*

TIPO	CATEGORIA DEL PAZIENTE	PROCEDURE	ANTIBIOTICI	FANS	GLUCOCORTICOIDI	ANTIMICROBICI LOCALI	ANALGESICI
Tipo 4	Uno dei seguenti: ≥ ASA 2 Procedura chirurgica prolungata Chirurgo poco esperto Paziente immunodepresso Malattia parodontale attiva	Impianti a tutta arcata/ scollamento dei lembi estesi Rialzo del seno (SA-2) Innesti d'osso autologo	Amoxicillina 1 g 1 ora prima della chirurgia, poi 500 mg 3 volte/die per 5 giorni	Ibuprofene: 400 mg 1 ora prima della chirurgia, 400 mg 3 volte/die per 2 giorni, poi solo in caso di dolore serale	Desametasone 4 mg: 2 compresse la mattina dell'intervento chirurgico 2 compresse la mattina dopo l'intervento chirurgico 1 compressa la mattina del secondo giorno dopo l'intervento chirurgico	Clorexidina (intraorale/ extraorale) 15 g 2 volte/die per 2 settimane	Protocollo per il controllo del dolore
Tipo 4 + seno	Pazienti con chirurgia del seno SA-3 SA-4	Pazienti con chirurgia del seno SA-3 SA-4	Amoxicillina/ acido clavulanicico (875 mg/ 125 mg): 2 compresse iniziando 1 giorno prima della chirurgia, poi 1 compressa 2 volte/die per 5 giorni	Ibuprofene: 400 mg 1 ora prima della chirurgia, 400 mg 3 volte/die per 2 giorni, poi solo in caso di dolore serale	Desametasone 4 mg: 3 compresse la mattina del giorno prima dell'intervento chirurgico 2 compresse la mattina dell'intervento chirurgico 2 compresse la mattina dopo l'intervento chirurgico 1 compressa la mattina del secondo giorno dopo l'intervento chirurgico	Clorexidina (intraorale/ extraorale) 15 g 2 volte/die per 2 settimane	Protocollo per il controllo del dolore

ASA, American Society of Anesthesiologists; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; SA, subantrale.

\*Si veda la Tabella 21-8 per i protocolli di controllo del dolore.

## Bibliografia

1. Munckoff W: Antibiotics for surgical prophylaxis, *Aust Prescriber* 28:38-40, 2005.
2. Stone HH, Haney BB, Kolb LD et al: Prophylactic and preventative antibiotic therapy, *Ann Surg* 189:691-699, 1979.
3. Peterson LJ, Booth DF: Efficacy of antibiotic prophylaxis in intraoral orthognathic surgery, *J Oral Surg* 34:1088, 1976.
4. Peterson JA, Cardo VA, Stratigos GT: An examination of antibiotic prophylaxis in oral and maxillofacial surgery, *J Oral Surg* 28:753, 1970.
5. Gynther GW, Kondell PA, Moberg LE et al: Dental implant installation without antibiotic prophylaxis, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 85:509-511, 1998.
6. Esposito M, Hirsch JM: Biological factors contributing to failure of osseointegrated oral implants, *Eur J Oral Sci* 106:721-764, 1998.
7. Laskin D, Dent C, Morris H: The influence of preoperative antibiotics on success of endosseous implants at 36 months, *Annu Periodontol* 5:166-174, 2000.
8. Dent CD, Olson JW, Farish SE et al: Influence of preoperative antibiotics on success of endosseous implants upto and including stage 2 surgery, *J Oral Maxillofac Surg* 55:19-24, 1997.
9. Larsen P, McGlumphy E: Antibiotic prophylaxis for placement of dental implants, *J Oral Maxillofac Surg* 51:194, 1993.
10. Burke JF: The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions, *Surgery* 50:161, 1961.
11. Peterson LJ: Antibiotics: their use in therapy and prophylaxis. In Kruger GO, editor: *Oral and maxillofacial surgery*, St Louis, 1984, Mosby.
12. Woods RK, Dellinger MD: Current guidelines for antibiotic prophylaxis surgical wounds, *Am Fam Physician* 57:2731-2740, 1998.
13. Peterson LJ: Antibiotic prophylaxis against wound infections in oral and maxillofacial surgery, *J Oral Maxillofac Surg* 48:617, 1990.
14. Olson M, O'Connor M, Schwartz ML: Surgical wound infection: a 5-year prospective study of 10,193 wounds at the Minneapolis VA Medical Center, *Ann Surg* 199:253, 1984.
15. Page CP, Bohnen JMA: Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds: guidelines for clinical care, *Arch Surg* 128:79, 1993.
16. Rider CA: Infection control within the oral surgeon's office, *Compend Contin Educ Dent* 25:529-534, 2004.
17. Friberg B: Sterile operating conditions for the placement of intraoral implants, *J Oral Maxillofac Surg* 54:1334-1336, 1996.
18. Haley RW, Culver DH, Morgan WM et al: Identifying patients at risk of surgical wound infection: a simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination, *Am J Epidemiol* 121:206-215, 1985.
19. Garibaldi RA, Cushing D: Risk factors for post-operative infection, *Am J Med* 91(Suppl 3B):158-163, 1991.
20. Cruse PJ, Foord R: A five-year prospective study of 23,649 surgical wounds, *Arch Surg* 107:206-210, 1973.
21. Cruse PJ, Foord R: The epidemiology of wound infection: a 10-year prospective study of 62,939 wounds, *Surg Clin North Am* 60:27-40, 1980.
22. Gristina AG, Costerton JW: Bacterial adherence and the glycocalyx and their role in musculoskeletal infections, *Orthop Clin North Am* 15:517-535, 1984.
23. Lee KH, Maiden MF: Microbiata of successful osseointegrated dental implants, *J Periodontol* 70:131, 1999.
24. Drake DR, Paul J: Primary bacterial colonization of implant surfaces, *Int J Oral Maxillofac Implants* 14:226, 1999.
25. Culver DH, Horan TC, Gaynes RP et al: Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure and patient risk index: National Nosocomial Infections Surveillance System, *Am J Med* 91:152-157, 1991.
26. Greenberg RN, James RB, Marier RL et al: Microbiologic and antibiotic aspects of infections in the oral and maxillofacial region, *J Oral Surg* 37:873-884, 1979.
27. Aderhold L, Knothe H, Frenkel G: The bacteriology of dento-genous pyogenic infections, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 52:583-587, 1981.
28. Lewis MA, MacFarlane TW, McGowan DA: Quantitative bacteriology of acute dento-alveolar abscesses, *J Med Microbiol* 21:101-104, 1986.
29. Norris LH, Doku HC: Antimicrobial prophylaxis in oral surgery, *Oral Maxillofacial Surg Infect* 2:85-92, 1992.
30. Hossein K, Dahlin C: Influence of different prophylactic antibiotic regimens on implant survival rate: a retrospective clinical study, *Clin Dent Res Relat Res* 7:32-35, 2005.
31. Binhamed A, Stowkeych A: Single preoperative dose versus long-term prophylactic regimens in dental implant surgery, *Int J Oral Max Implants* 20:115-117, 2005.
32. Alanis A, Weinstein AJ: Adverse reactions associated with the use of oral penicillins and cephalosporins, *Med Clin North Am* 67:113, 1983.
33. Parker CW: Allergic reactions in man, *Pharmacol Rev* 34:85-104, 1982.
34. Pichichero ME: Prescribing cephalosporins to penicillinallergic patients, *North Am Pharmacother* 54:1-4, 2006.
35. Newman MG, Van Winkehoff AJ: *Antibiotic and antimicrobial use in dental practice*, ed 2, Chicago, 2001, Quintessence.
36. Hugo WB, Longworth AR: The effects of chlorhexidine on the electrophoretic mobility, cytoplasmic constituents, dehydrogenase activity and cell walls of *E. coli* and *S. aureus*, *J Pharmacy Pharmacol* 18:569-578, 2001.
37. Ciancio SG, Bourgault PC: *Clinical pharmacology for dental professionals*, ed 3, Chicago, 1989, Year Book Medical Publishers.
38. Schiott C, Loe H: The effect of chlorhexidine mouthrinses on the human oral flora, *J Periodont Res* 5:84-89, 1970.
39. Bonesvoll P, Lokken P: Influence of concentration, time, temperature and pH on the retention of chlorhexidine in the oral cavity after mouth rinses, *Arch Oral Biol* 19:1025-1029, 1974.
40. Helgeland K, Heyden G: Effect of chlorhexidine on animal cells in vitro, *Scand J Dent Res* 79:209-215, 1971.
41. Goldschmidt P, Cogen R: Cytopathologic effects of chlorhexidine on human cells, *J Periodontol* 48:212-215, 1977.
42. Langeback J, Bay L: The effect of chlorhexidine mouthrinse on healing after gingivectomy, *Scand J Dent Res* 84:224-228, 1976.
43. Newman MG, Sanz M: Effect of 0.12% chlorhexidine on bacterial recolonization following periodontal surgery, *J Periodontol* 60:577-581, 1989.
44. Sanz M, Newman MG: Clinical enhancement of postperiodontal surgical therapy by a 0.12% chlorhexidine gluconate mouthrinse, *J Periodontol* 60:570-576, 1989.
45. Brownstein CN, Briggs SD: Irrigation with chlorhexidine to resolve naturally occurring gingivitis: a methodologic study, *J Clin Periodontol* 17:558, 1990.
46. Beiswanger DD, Mallat ME: Clinical effects of a 0.12% chlorhexidine rinse as an adjunct to scaling and root planing, *J Clin Dent* 3:33, 1992.

47. Larson PE: The effect of a chlorhexidine rinse on the incidence of alveolar osteitis following the surgical removal of impacted third molars, *J Oral Maxillofac Surg* 49:932, 1991.
48. Ragano JR, Szkutnik AJ: Evaluation of 0.12% chlorhexidine rinse on the prevention of alveolar osteitis, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 72:524, 1991.
49. Lang NP, Schild U: Effect of chlorhexidine (0.12%) rinses on periodontal tissue healing after tooth extraction. I. Clinical parameters, *J Clin Periodontol* 21:422, 1994.
50. Hammerle CHF, Fourmousis I: Successful bone fill in late peri-implant defects using guided tissue regeneration: a short communication, *J Periodontol* 66:303, 1995.
51. Thomson-Neal D, Evans GH: Effects of various prophylactic treatments on titanium, sapphire and hydroxyapatitecoated implants: an SEM study, *Int J Periodont Restorative Dent* 9:300, 1989.
52. Lambert PM, Morris HF: The influence of 0.12% chlorhexidine digluconate rinses on the incidence of infectious complications and implant success, *J Oral Maxillofac Surg* 55:25-30, 1997.
53. *Accepted dental therapeutics*, ed 40, Chicago, 1984, American Dental Association.
54. Esen E, Tasar F: Determination of the anti-inflammatory effects of methylprednisolone on the sequelae of third molar surgery, *J Oral Maxillofac Surg* 57:1201-1206, 1999.
55. Messer EJ, Keller JJ: The use of intraoral dexamethasone after extraction of mandibular third molars, *Oral Surg* 40:594-597, 1975.
56. Neuper EA, Lee JW, Philput CB et al: Evaluation of dexamethasone for reduction of postsurgical sequelae of third molar removal, *J Oral Maxillofac Surg* 50:1177-1182, 1992.
57. Hooley JR, Hohl TH: Use of steroids in the prevention of some complications after traumatic surgery, *J Oral Surg* 32:864-866, 1974.
58. Williamson LW, Lorson EL, Osborn DB: Hypothalamic-pituitary-adrenal suppression after short-term dexamethasone therapy for oral surgical procedures, *J Oral Surg* 38:20-28, 1980.
59. Misch CE, Moore P: Steroids and the reduction of pain, edema and dysfunction in implant dentistry, *Int J Oral Implant* 6:27-31, 1989.
60. Nichols T, Nugent CA, Tyle FH: Diurnal variation in suppression of adrenal function by glucocorticoids, *J Clin Endocrinol Metab* 25:343, 1965.
61. Bahn SL: Glucocorticosteroids in dentistry, *J Am Dent Assoc* 105:476-481, 1982.
62. Messer EJ, Keller JJ: The use of intraoral dexamethasone after extraction of mandibular third molars, *Oral Surg* 40:594-597, 1975.
63. Ross R, White CP: Evaluation of hydrocortisone in prevention of postoperative complications after oral surgery: a preliminary report, *J Oral Surg* 16:220, 1958.
64. Guernsey LH, DeChamplain RW: Sequelae and complications of the intraoral sagittal osteotomy in the mandibular, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 32:176-192, 1971.
65. Moore PA, Barr P, Smiga ER et al: Preemptive rofecoxib and dexamethasone for prevention of pain and trismus following third molar surgery, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 99:E1-E7, 2005.
66. Hooley JR, Francis FH: Betamethasone in traumatic oral surgery, *J Oral Surg* 27:398-403, 1969.
67. Baxendale BR, Vater M, Lavery KM: Dexamethasone reduces pain and swelling following extraction of third molar teeth, *Anaesthesia* 48:961-964, 1993.
68. Sisk A, Bonnington GJ: Evaluation of methylprednisolone and flurbiprofen for inhibition of postoperative inflammatory response, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 60:137-145, 1985.
69. Montgomery MT, Hogg JP, Roberts DL et al: The use of glucocorticosteroids to lessen the inflammatory sequelae following third molar surgery, *J Oral Maxillofac Surg* 48:179-187, 1990.
70. Wang JJ, Ho ST, Lee SC et al: The prophylactic effect of dexamethasone on postoperative nausea and vomiting in women undergoing thyroidectomy: a comparison of droperidol with saline, *Anesth Analg* 89:200-203, 1999.
71. Liu K, Hsu CC, Chia YY: Effect of dexamethasone on postoperative emesis and pain, *Br J Anaesth* 80:85-86, 1998.
72. Beaver WT: Combination analgesics, *Am J Med* 77:38-53, 1984.
73. Filho JRL, Silva EDO: The influence of cryotherapy of reduction of swelling, pain, trismus after third molar extraction, *J Am Dent Assoc* 136:774-778, 2005.
74. Forsgren H, Heimdahl A: Effect of application of cold dressings on postoperative course in oral surgery, *Int J Oral Surg* 14:223-228, 1985.
75. Carr DB, Jacox AK: *Clinical practice guidelines for acute pain management: operative or medical procedures and trauma*, Washington, DC, 1992, Agency for Health Care Policy and Research, DHHS publication no. 95-0034.
76. Bachiocco V, Scesi M: Individual pain history and familial pain tolerance models: relationships to postsurgical pain, *Clin J Pain* 9:266-271, 1993.
77. Taenzer P, Melzack R: Influence of psychological factors on postoperative pain, mood and analgesic requirements, *Pain* 24:331-342, 1986.
78. Curtis JW, McClain JB: The incidence and severity of complication and pain following periodontal surgery, *J Periodontol* 56:597-601, 1985.
79. Jackson DL, Roszkowski MT, Moore PA: Management of acute postoperative pain. In Fonseca RJ, editor: *Oral and maxillofacial surgery*, London, 2000, Saunders.
80. Gottschalk A, Smith DS: New concepts in acute pain therapy: pre-emptive analgesia, *Am Fam Physician* 63:1979-1984, 2001.
81. Huynh MP, Yagiela JA: Current concepts in acute pain management, *J Calif Dent Assoc* May 31:1-13, 2003.
82. Chandraasekharan NV, Dai H: COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression, *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:13926-13931, 2002.
83. Basbaum AL, Leveine JD: Opiate analgesia. How central is a peripheral target? *N Engl J Med* 325:1168-1169, 1991.
84. Schwab JM, Schluesener HJ: COX-3: just another COX or the solitary elusive target of paracetamol?, *Lancet* 361:981-982, 2003.
85. Ahmad N, Grad HA: The efficacy of non-opioid analgesics for post-operative dental pain: a meta-analysis, *Anesth Prog* 44:119-126, 1997.
86. Dionne RA, Gordon SM: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for acute pain control, *Dent Clin North Am* 38:645-667, 1994.
87. Jackson DL, Moore PA: Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory medication for the prevention of postoperative dental pain, *J Am Dent Assoc* 119:641-647, 1989.
88. Ruffalo RL, Jackson RL, Ofman JJ et al: The impact of NSAID selection on gastrointestinal injury risk for cardiovascular events: identifying and treating patients at risk, *Therapy* 20:570-576, 2002.
89. Hernández-Díaz S, García-Rodríguez LA: Epidemiologic assessment of the safety of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Am J Med* 110(suppl 3A):20S-27S, 2001.
90. Smalley WE, Griffin MR: The risks and costs of upper gastrointestinal complications attributable to NSAIDs, *Gastroenterol Clin North Am* 25:373-379, 1996.

91. Raney LH: , *Evidence-based use of NSAIDs in the ED*. Available at <http://www.emedhome.com>. Accessed March 16, 2005., 2001.
92. Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG et al: Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other NSAIDs, anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs, *Arch Intern Med* 158:33-39, 1998.
93. Busson M: Update on ibuprofen: review article, *J Int Med Res* 14:53-62, 1986.
94. Cooper SA: Five studies on ibuprofen for post-surgical dental pain, *Am J Med* 77:70-77, 1984.
95. Winter L, Bass W: Analgesic activity of ibuprofen (Motrin) in post-operative oral surgical pain, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 45:159-166, 1978.
96. Seymour RA, Ward-Booth P: Evaluation of different doses of ibuprofen and ibuprofen tablets in postoperative dental pain, *Br J Oral Maxillofac Surg* 34:110-114, 1996.
97. Kellstein DE, Waksman JA: The safety profile of nonprescription ibuprofen in multiple dose use: a metaanalysis, *J Clin Pharmacol* 39:520-532, 1999.
98. Driessen B, Reimann W: Interaction of the central analgesic, tramadol, with the uptake and release of 5-hydroxytryptamine in the rat brain in vitro, *Br J Pharmacol* 105:147-151, 1992.
99. Moore PA: Pain management in dental practice: tramadol vs. codeine combinations, *J Am Dent Assoc* 130:1075-1079, 1999.
100. Vickers MD, O'Flaherty D: Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration, *Anaesthesia* 47:291-296, 1992.
101. Mullican WS, Lacy JR: Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the treatment of pain: a comparative trial, *Clin Ther* 23:1429-1445, 2001.
102. Medve RA, Wang A: Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain, *Anesth Prog* 48:79-81, 2001.
103. United States Department of Health and Human Services: *Agency for Health Care Policy and Research Clinical Practice Guidelines, Number 9*, Washington, DC, 1994, U.S. Government Printing Office.
104. Seymour RA, Blair GS: Postoperative dental pain and analgesic efficacy, *Br J Oral Surg* 21:290-297, 1983.
105. Kaurich MJ, Otomo-Corgel J: Comparison of postoperative bupivacaine with lidocaine on pain and analgesic use following periodontal surgery, *J West Soc Periodontol Periodontol Abstr* 45:5-8, 1997.
106. Moore PA: Adverse drug interactions in dental practice: interactions associated with local anesthetics, sedatives and anxiolytics, *J Am Dent Assoc* 130:541-554, 1999.
107. Moore PA: Prevention of local anesthesia toxicity, *J Am Dent Assoc* 123:60-64, 1992.
108. Thomson PD, Melmo KL: Lidocaine pharmacokinetics in advanced heart failure, liver disease, and renal failure in humans, *Ann Intern* 78:499-513, 1973.
109. American Dental Association: *American Dental Association guidelines for the use of conscious sedation, deep sedation and general anesthesia for dentists*. Available at [http://www.ada.org/prof/resources/positions/statements/anesthesia\\_guidelines.pdf](http://www.ada.org/prof/resources/positions/statements/anesthesia_guidelines.pdf). Accessed July 16, 2007.
110. Stoelting RK: *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*, ed 4, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins.
111. *Mosby's dental drug reference*, ed 8, St Louis, 2008, Elsevier.