

UNIVERSIDADE SÃO FRANCISCO  
Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde

**CARLOS AUGUSTO DAS NEVES**

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA DE BACTÉRIAS BUCAIS À  
PROFILAXIA ANTIMICROBIANA PRÉ E PÓS-EXODONTIA DE  
TERCEIROS MOLARES INFERIORES INCLUSOS EM  
INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS**

Bragança Paulista  
2021

**CARLOS AUGUSTO DAS NEVES – R.A. 001201909034**

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA DE BACTÉRIAS BUCAIS À  
PROFILAXIA ANTIMICROBIANA PRÉ E PÓS-EXODONTIA DE  
TERCEIROS MOLARES INFERIORES INCLUSOS EM  
INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco, como requisito para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde

**Área de Concentração:** Biologia Celular e Molecular

**Orientador:** Profa. Dra. Raquel Girardello

Bragança Paulista  
2021

WU 600  
N423a

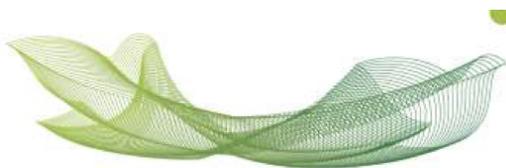
Neves, Carlos Augusto das  
Avaliação da resposta de bactérias bucais à  
profilaxia antimicrobiana pré e pós-exodontia de  
terceiros molares inferiores inclusos em indivíduos  
saudáveis / Carlos Augusto das Neves. -- Bragança  
Paulista, 2021.

75 p.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-  
Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde da  
Universidade São Francisco.

Orientação de: Raquel Girardello.

1. Terceiros molares. 2. Exodontia. 3. Antibióticos.  
4. Resistência bacteriana. I. Girardello, Raquel.  
II. Título.



Educando  
para a paz

**NEVES, Carlos Augusto das.** “Avaliação da resposta de bactérias bucais à profilaxia antimicrobiana pré-exodontia de terceiros molares inferiores inclusos em indivíduos saudáveis”. Dissertação defendida e aprovada no programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco em 25 de fevereiro de 2021 pela Banca examinadora constituída pelos professores:

Profa. Dra. Raquel Girardello - Orientadora e Presidente  
Universidade São Francisco

Prof. Dr. Emanuel da Silva Rovai  
Universidade São Francisco

Prof. Dr. Lúcio Fabio Caldas Ferraz  
Universidade São Francisco

Profa. Dra. Thais Parisotto Ulmer  
Universidade São Francisco

## AGRADECIMENTOS

À Deus, o Supremo Arquiteto do Universo, a quem me fez ser um instrumento de sua obra no orbe terrestre.

Ao meu filho Bernardo – o meu maior presente – pois ele na sua pureza, me mostra que tudo na vida vale, e sempre valerá a pena.

À minha mãe Terezinha e meus irmãos Ticiane e José Augusto por sempre estarem ao meu lado.

À colega e amiga Adriana Nunes, que sempre acreditou no meu potencial, e mesmo, não eu sendo mais seu cônjuge, continua a me dar conselhos e me apoiar diuturnamente.

À minha eterna gratidão a minha orientadora Profa. Dra. Raquel Girardello por ter acreditado em mim e também pelos seus ensinamentos, pela paciência e confiança.

À Profa. Dra. Thaís Manzano Parisotto Ulmer, pelo imenso apoio na parte estatística deste trabalho, meu agradecimento

Aos professores do Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco por compartilhar seus enormes conhecimentos.

À Universidade São Francisco, instituição onde me graduei em Odontologia em 1994, e agora tenho oportunidade de continuar minha formação com um enorme crescimento científico e profissional.

Aos meus colegas de mestrado e doutorado do Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco, em especial a Natália Conceição Rocha e Karina Ferreira Rizardi pelo apoio e auxílio inestimável na produção deste estudo

Ao meu eterno professor, Prof. Eduardo de Azevedo Mangini ao qual tenho muita honra de estar junto como docente das Disciplinas de Cirurgia Bucal e Cirurgia Bucomaxilofacial do Curso de Odontologia da Universidade São Francisco, minha gratidão, carinho e respeito.

Ao meu colega e amigo Prof. Alexandre Augusto Albigliante Palazzi, companheiro das Disciplinas de Cirurgia Bucal e Cirurgia Bucomaxilofacial do Curso de Odontologia da Universidade São Francisco pelo incentivo e apoio.

Aos meus queridos colegas e amigos do Grupo Síntese Bucomaxilofacial, Celso Luiz Ferraz, José Simão de Oliveira e Walabonso Benjamim Gonçalves Ferreira Neto, Cirurgiões Bucomaxilofaciais, pelo companheirismo e parceria que não tem dia e nem horário.

Ao meu “irmão”, colega e amigo A. L. Pereira de Souza, pelas palavras e ensinamentos, tão valiosos nestes tempos de ausência de ética e afeto.

Ao meu melhor amigo, Prof. Dr. Carlos Henrique Ferrari, a quem sempre me espelhei e continuo a tentar seguir seus passos na seara acadêmica.

Aos meus amigos e colegas Carlos Eduardo de Meo Garrote e Prof. Alexandre Zanesco, ortodontistas da melhor estirpe, por suas amizades e conselhos sinceros.

Ao meu amigo Prof. Dr. Guilherme Chohfi de Miguel por seus conselhos e incentivo.

Aos meus colegas de mestrado e doutorado, que comigo dividiram as angústias e alegrias tão frequentes no decorrer do Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco

À coordenadora do Curso de Odontologia da Universidade São Francisco, Profa. Silvia Cristina Mazeti Torres, pelo apoio e incentivo.

Ao Prof. Dr. Miguel Simão Haddad que acreditou no meu potencial quando me fez o convite para ser professor das disciplinas de Cirurgia Bucal e Cirurgia Bucomaxilofacial do Curso de Odontologia da Universidade São Francisco

Aos colegas professores do Curso de Odontologia da Universidade São Francisco, pela convivência semanal.

Às minhas colaboradoras: Izabella Araújo e Mayara Moraes que trabalham comigo na Neves Odontologia Contemporânea, pela convivência quase diária e pelo auxílio na execução deste trabalho.

Aos pacientes que aceitaram voluntariamente participar deste estudo científico.

**Minha eterna gratidão!**

“Daria tudo que sei, pela metade do que ignoro”

(René Descartes)

## RESUMO

A extração de terceiros molares inferiores inclusos é um procedimento realizado rotineiramente em consultórios e clínicas odontológicas, especialmente por profissionais cirurgiões dentistas especialistas em cirurgias bucomaxilofaciais. Dentre as indicações para essa extração está a falta de espaço na arcada dentária ou ortodôntica, cáries ou destruição coronária, ou algum tipo de infecção. Em geral, os pacientes que não apresentam infecções prévias, não apresentam complicações infecciosas pós-cirúrgicas. Apesar disso, o uso de profilaxia antibiótica pré e pós-cirúrgica é muito frequente, para a maioria dos profissionais dentistas. Este estudo teve por objetivo avaliar a ocorrência de infecções prévias em pacientes submetidos à extração de terceiros molares inferiores inclusos em um consultório particular na cidade de Bragança Paulista e determinar o comportamento das bactérias bucais totais frente a profilaxia antimicrobiana pré-operatória em pacientes saudáveis. Foi realizada uma busca de informações em prontuários do consultório particular onde também foram realizadas as coletas de amostras clínicas, para avaliar o perfil de pacientes atendidos e discutir a necessidade do uso de antibióticos. Para a análise microbiológica, foi realizada coleta de 4 amostras por paciente, no período pré-operatório, transoperatório e pós-operatório para verificar o comportamento das bactérias bucais totais após uso profilático de antimicrobianos, por meio de qPCR. A caracterização do perfil de pacientes do consultório mostrou que 77,3% dos pacientes atendidos não apresentavam infecção prévia ao procedimento cirúrgico, para os quais poderia ser dispensável o uso de antibióticos. A principal indicação para a cirurgia foi falta de espaço na arcada dentária. A análise da microbiota bucal mostrou que não houve redução estatisticamente significativa na carga bacteriana, como sugerido pelos profissionais dentistas. Associado a isso, foi observada uma variabilidade de resposta entre um paciente e outro, após o uso do protocolo profilático. Em conclusão, nosso estudo mostrou uma baixa incidência de infecções pré e pós-operatórias em pacientes submetidos a extração de terceiros molares, o que sugere que a profilaxia antibiótica poderia ser dispensada. Além disso, a variação na resposta das bactérias bucais entre os pacientes sugere a necessidade da busca de ferramentas para que seja possível a realização de uma odontologia personalizada, visando as necessidades individuais dos pacientes, evitando o uso de um protocolo pré-determinado.

**Palavras-chave:** Extração Dentária. Resistência Microbiana a Medicamentos. Antibacterianos

## ABSTRACT

Impacted lower third molars extraction is a routinely procedure performed in dental clinics, especially by dentistry specializing in maxillofacial surgery. Among the indications for this extraction is the lack of space in the dental arch or orthodontic, caries, coronary destruction, or infections. Commonly, patients without previous infections do not develop post-surgical infectious complications. Despite this, the use of pre- and post-surgical antibiotic prophylaxis is common for most dental professionals. This study aimed to determine the profile of patients from private office dentistry in Bragança Paulista, Brazil, the presence of pre and post-surgical infections, and the bacteria oral community response to pre-surgical prophylaxis using antiseptics and antibiotics. Clinical information was carried out in the medical records. Four sample per patient were collected for microbiology analysis in the preoperative, trans-operative and postoperative periods and evaluated by using qPCR. The evaluation of patient profile showed that 77,3% then do not present infection prior to the surgical procedure, for whom the use of antibiotics would be dispensable. The main indication for surgery was lack of space in the dental arch. The analysis of the oral bacterial showed that there was no statistically significant reduction in the quantification of total microorganisms, as suggested by dentists. In addition, there was a variability of response between the patients, after the use of the prophylactic protocol. In conclusion, our results showed low incidence of pre and post-surgical infections, suggesting that antibiotics should not be used in this cases. In addition, the variability of response between buccal bacterial from patients show the need to search for tools so that it is possible to carry out personalized dentistry, aiming at the individual needs of patients, avoiding the use of a predetermined protocol.

**Keywords :** Tooth Extraction. Drug Resistance, Microbial. Anti-Bacterial Agents.

## LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

|              |  |
|--------------|--|
| %            | Porcentagem                                |
| ®            | Marca registrada                           |
| 3°MID        | Terceiro Molar Inferior Direito            |
| 3°MIE        | Terceiro Molar Inferior Esquerdo           |
| ANVISA       | Agência Nacional de Vigilância Sanitária   |
| Ltda.        | Limitada                                   |
| mg           | Miligrama                                  |
| mL           | Mililitros                                 |
| PRF          | Plasma Rico em Fibrina                     |
| RDC          | Resolução da Diretoria Colegiada           |
| S.A.         | Sociedade Anônima                          |
| TCLE         | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| TNT          | Tecido não-tecido                          |
| UI           | Unidades Internacionais                    |
| β-lactamases | Beta-lactamases                            |
| β-lactâmicos | Beta-lactâmicos                            |

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1.</b> Classificação dos terceiros molares inclusos de acordo com Winter (1926).....   | 16 |
| <b>Figura 2.</b> Classificação dos terceiros molares inclusos de acordo com Pell e Gregory (1933).....   | 16 |
| <b>Figura 3.</b> Mecanismos de resistência aos antibióticos relacionados com antibióticos da classe dos beta-lactâmicos. ....  | 23 |
| <b>Figura 4.</b> Disbiose na microbiota da cavidade bucal e a seleção de bactérias resistentes após uso profilático de agentes antimicrobianos.....  | 25 |
| <b>Figura 5.</b> Ilustração mostrando a linha da incisão preconizada por Ward. Local onde foram coletadas as amostras com uso do ESwab Copan.....  | 29 |
| <b>Figura 6.</b> Distribuição dos 288 terceiros molares inferiores extraídos, de acordo com indicação para o procedimento cirúrgico. ....  | 39 |
| <b>Figura 7.</b> Quantificação absoluta de microrganismos bacterianos totais da microbiota bucal dos pacientes submetidos à extração de terceiros molares inferiores inclusos, de acordo com a fase do procedimento..... | 41 |
| <b>Figura 8.</b> Quantificação absoluta de <i>S. mutans</i> da microbiota bucal dos pacientes submetidos à extração de terceiros molares inferiores inclusos, de acordo com a fase do procedimento.....                  | 42 |
| <b>Figura 9.</b> Quantificação absoluta de <i>Lactobacillus</i> spp. da microbiota bucal dos pacientes submetidos à extração de terceiros molares inferiores inclusos, de acordo com a fase do procedimento. ....        | 43 |

## LISTA DE QUADROS

**Quadro 1.** Genes alvos e primers utilizados para identificação e quantificação de microrganismos por meio de SYBR Green qPCR.....33

**Quadro 2.** Identificação dos microrganismos com DNA extraído para controle positivo na análise de RT-PCR.....33

## LISTA DE TABELAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabela 1.</b> Caracterização dos pacientes atendidos no consultório de janeiro de 2016 a dezembro de 2020..... | 35 |
| <b>Tabela 2.</b> Caracterização dos 288 terceiros molares inferiores extraídos no período do estudo.....          | 36 |

## SUMARIO

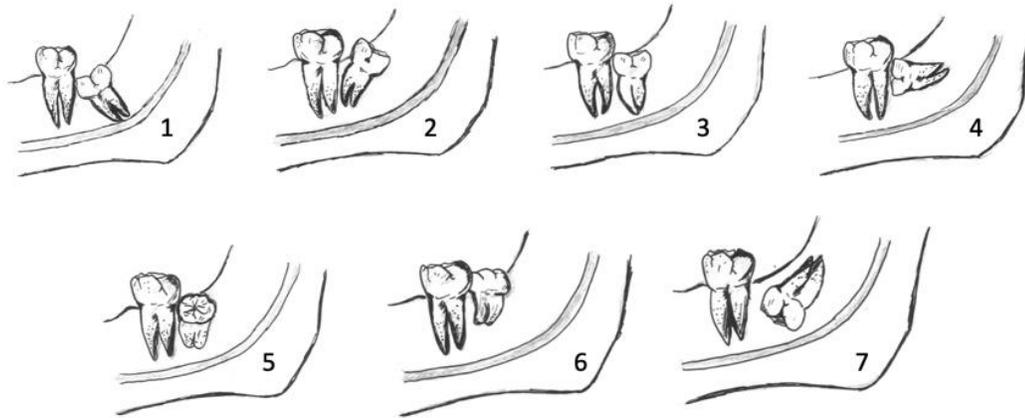
|  |    |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO .....  | 14 |
| 2. OBJETIVOS .....   | 27 |
| 2.1 Objetivos Gerais.....  | 27 |
| 2.2 Objetivos Específicos. ....  | 27 |
| 3. MATERIAIS E MÉTODOS .....   | 28 |
| 3.1 Aspectos éticos da pesquisa .....  | 28 |
| 3.2 Desenho do estudo .....  | 28 |
| 3.3 Critérios de inclusão .....  | 30 |
| 3.4 Critérios de exclusão. ....  | 31 |
| 3.5 Descrição do perfil de cirurgias de extração de terceiros molares inferiores no consultório de coleta das amostras ..... | 31 |
| 3.6 Quantificação absoluta da microbiota bucal .....   | 32 |
| 4. RESULTADOS .....  | 35 |
| 4.1 Análise descritiva do perfil de cirurgias de terceiros molares inferiores no consultório.....                            | 35 |
| 4.2 Quantificação absoluta das bactérias totais bucais.....  | 39 |
| 5. DISCUSSÃO .....   | 44 |
| 6. CONCLUSÕES .....  | 48 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....   | 49 |
| ANEXOS .....   | 62 |
| Anexo I .....  | 63 |
| Anexo II .....   | 65 |
| Anexo III.....   | 68 |
| Anexo IV.....  | 75 |

## 1. INTRODUÇÃO

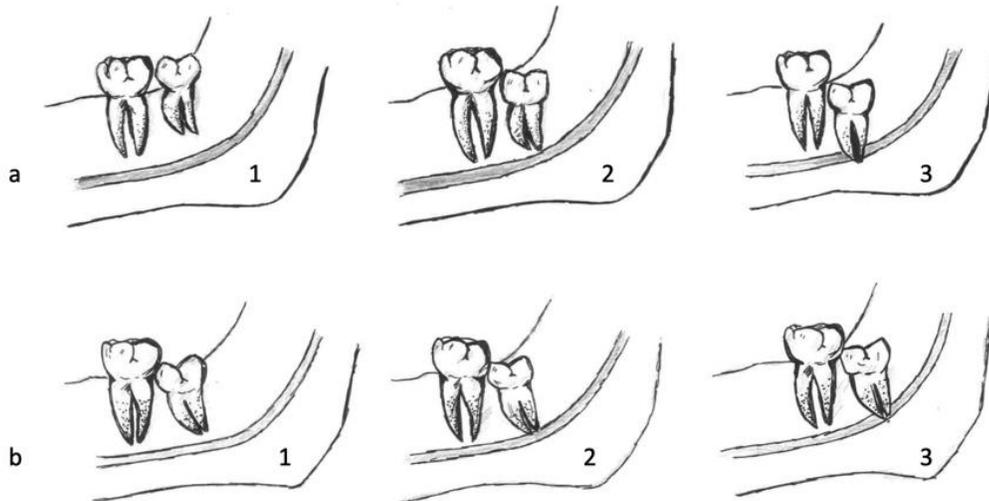
A extração dentária ou exodontia, é o procedimento dentário mais antigo que se tem notícia e, por muito tempo, foi a única maneira de aliviar a dor de origem dentária (HUSSAIN, 2014). Relatos na Mesopotâmia e no Egito antigo mostram técnicas rudimentares de extração e até tentativas de tratamentos restauradores (SILVA; SILVA-PERES, 2007). A extração dentária no Brasil do século XVI, assim como no resto do mundo ocidental, era um trabalho para barbeiros e sangradores, pois não havia profissionais com formação técnica para execução da prática odontológica naquela época (SILVA; SILVA-PERES, 2007; FERRARI, 2011). A descoberta de drogas capazes de produzir o efeito da anestesia local, pelo médico alemão Karl Köller, em 1884, e o aprimoramento das técnicas anestésicas ao longo dos anos permitiram que os procedimentos odontológicos se desenvolvessem significativamente (KÖLLER, 1928). Calatayud e González (2003) citam o estudo de Hall (1884) no qual relata que, em 6 de dezembro de 1884, utilizou a anestesia local pela primeira vez no contexto da odontologia, com cloridrato de cocaína para obter um efeito anestésico em um incisivo superior. Logo depois, o Dr. Willian Stewart Halsted relata o uso de 0,5 mL de cloridrato de cocaína a 4% para obter anestesia do nervo alveolar inferior em um estudante de medicina (RUETSCH; BORGEAT, 2001; CALATAYUD; GONZÁLEZ, 2003). A partir desta técnica descrita, o desenvolvimento de técnicas modernas de anestesia local promoveu avanços em outras áreas da odontologia, como a odontologia preventiva, a dentística restauradora e estética e a prótese dentária (MALAMED, 2013). Por consequência, a evolução nos procedimentos odontológicos promoveu uma drástica diminuição das extrações dentárias, como o principal tratamento para a dor. Os dentes já erupcionados - ou seja, dentes que já estão presentes na cavidade bucal - puderam ser tratados com procedimentos mais conservadores e menos invasivos (SILVA; SILVA-PERES, 2007). Atualmente, a indicação para procedimentos de extração dentárias estão restritos a casos específicos como terceiros molares, principalmente por falta de espaço na arcada bucal, por dor e/ou infecção no momento de sua erupção (POGREL, 2012; RODRIGUES et al., 2015). Infelizmente no Brasil, a extração dentária ainda é um método comum em serviços públicos, devido ao menor custo em relação ao tratamento e é utilizado com grande frequência para outros casos, além da extração de terceiros molares (GOMES-FILHO et al., 2019).

### **Terceiros molares inclusos**

Há milhares de anos os ancestrais da espécie humana possuíam mandíbulas mais volumosas se comparada aos dias de hoje. Dessa forma, os terceiros molares também conhecidos como “Siso”, traziam um benefício à dentição e mastigação. A evolução da espécie, levou a uma diminuição do tamanho da mandíbula, reduzindo o espaço deste dente na arcada dentária (SILVESTRI; SINGH, 2003). Sendo os últimos elementos dentários a completar a sua formação e, cronologicamente os últimos a irromper, os terceiros molares são mais susceptíveis à falta de espaço no arco dentário (discrepância dento-óssea negativa). São denominados dentes inclusos aqueles elementos dentários que ainda não irromperam à cavidade bucal dentro da cronologia esperada que, nos casos dos terceiros molares, é até os 25 anos de idade (JUODZBALYZ; DAUGELA, 2013). Além disso, também devido ao espaço reduzido, os terceiros molares podem não conseguir romper o denso revestimento ósseo, ou tecido fibro-mucoso sobreposto, o que pode resultar em um dente erupcionado, semi-incluso ou incluso. Esses são os principais fatores responsáveis pela maior prevalência e incidência de inclusão dos terceiros molares em relação aos outros dentes (GODFREY; DENT, 1999; CHAVES-JUNIOR et al., 2006; HUPP; ELLIS III; TUCKER, 2015). De acordo com Silvestri e Singh (2003), aproximadamente 65% de indivíduos saudáveis apresentam terceiros molares inclusos, mal posicionados ou com higienização dificultada, apresentando pouca ou nenhuma função e alto índice de doenças associadas. Winter (1926) classificou os terceiros molares conforme sua posição em relação ao segundo molar (Figura 1). Pell e Gregory (1933) propuseram uma classificação muito utilizada até os dias de hoje, que relaciona a posição dos terceiros molares com o plano oclusal e a borda anterior do ramo mandibular, conforme ilustrado na Figura 2.



**FIGURA 1.** Classificação dos terceiros molares inclusos de acordo com Winter (1926). 1- Mesioangular; 2- Distoangular; 3- Vertical; 4- Horizontal; 5- Vestibulo-angular; 6- Linguo-angular; 7- Invertido. Fonte: figura adaptada de NEVES *et al.* (2020, pág. 198).



**FIGURA 2.** Classificação dos terceiros molares inclusos de acordo com Pell e Gregory (1933). a) de acordo com a profundidade da impaction: 1 - o plano oclusal do dente impactado está no mesmo nível que o plano oclusal do segundo molar; 2 - o plano oclusal do dente impactado está entre o plano oclusal e a linha cervical do segundo molar; 3 - o dente impactado está abaixo da linha cervical do segundo molar. b) de acordo com a relação com o ramo mandibular: 1 - existe espaço suficiente entre o ramo e a parte distal do segundo molar para a acomodação do diâmetro mesio-distal do terceiro molar; 2 - o espaço entre a parte distal do segundo molar e o ramo é menor que o diâmetro mesio-distal do terceiro molar; 3 - todo ou a maioria do terceiro molar está no ramo da mandíbula. Fonte: figura adaptada de NEVES *et al.* (2020, pág. 198).

Para os terceiros molares, a sua extração tornou-se uma prática rotineira na odontologia, em especial aos cirurgiões bucomaxilofaciais (LASKIN, 2008; BAUER, 2016), pois a exodontia de terceiros molares inferiores pode, dependendo do seu grau de impacção e inclusão, ser uma cirurgia extremamente difícil de ser executada, e assim, exigindo grande habilidade cirúrgica para ser executada (BAUER, 2016). Os terceiros molares inferiores apresentam algumas características em relação aos superiores que resultam em maior grau de complexidade de inclusão e impacção óssea. Dentre essas características destacam-se a anatomia local que apresenta falta de espaço entre o segundo molar e o ramo da mandíbula, além de ser um dente maior em relação ao terceiro molar superior. Outra característica importante é que o osso que recobre o terceiro molar inferior é mais denso e mais cortical. O reparo anatômico da linha oblíqua externa da mandíbula é uma porção mais cortical e um reforço natural da mandíbula. Associado a isso, normalmente a raiz do terceiro molar inferior está em contato íntimo com o canal mandibular que apresenta, além da artéria Alveolar Inferior, o nervo Alveolar Inferior. Se houver lesão deste nervo durante o procedimento, leva a uma complicação chamada parestesia e/ou hipoestesia do lábio inferior, da região anterior da bochecha e da gengiva vestibular e perda de sensibilidade em toda região vestibular anterior da mandíbula do lado do procedimento (JORGE, 2010; HUPP; ELLIS III; TUCKER, 2015; BAUER, 2016).

Atualmente a literatura descreve duas escalas que tem o intuito de prever a dificuldade cirúrgica dos terceiros molares inferiores: uma escala chamada Pederson, baseada na avaliação radiográfica da posição anatômica dos terceiros molares e outra de Parant, baseada em manobras operatórias necessárias à extração dos terceiros molares. No entanto, ambas escalas ainda não são precisas (GARCÍA et al., 2000; DINIZ-FREITAS et al., 2007).

As principais indicações para a exodontia dos terceiros molares são: a) falta de espaço na arcada bucal; b) dor e/ou infecção no momento de sua erupção (PINTO et al., 2015). Outra indicação para extração destes elementos dentários é a presença de pericoronarite que se apresenta por um quadro de inflamação causada por uma infecção dos tecidos moles ao redor de um dente que está parcialmente erupcionado, afecção esta que engloba a gengiva que recobre parcialmente o dente e o folículo dentário (SITTITAVORNWONG et al., 2005; SANTOS et al., 2020). Lesões por cárie dentária ou cistos de origem odontogênica também são indicações para a extração desses dentes (VAN DER LINDEN; CLEATON-JAMES; LOWNIE, 1995; DODSON, 2012;

RODRIGUES et al., 2015). Marciani (2012) afirma que mesmo os dentes inclusos assintomáticos podem desenvolver algum tipo de patologia com o decorrer do tempo e, por isso, recomenda a sua exodontia. O último fator a ser levado em conta é que, na maioria das vezes, o custo financeiro para sua extração é menor, comparado ao gasto de sua manutenção, já que apresentam pouca ou nenhuma função na mastigação (KOUMARAS, 2012). Em particular nas exodontias de terceiros molares inferiores, uma grande habilidade e técnica cirúrgica aprimorada deve tornar o procedimento o menos traumático possível (HUPP; ELLIS III; TUCKER, 2015). Além de uma técnica cirúrgica apurada e uma estrita observação da biossegurança, um esquema terapêutico medicamentoso apropriado deve ser pensado com muita responsabilidade, para diminuir e controlar os sinais e sintomas da inflamação causada pelo trauma do procedimento cirúrgico, como edema, dor e limitação da abertura bucal, bem como suas possíveis complicações infecciosas, tais como as alveolites, abscessos e celulites (MILANI, 2009; MILANI et al., 2015).

As complicações transoperatórias e pós-operatórias relacionadas à cirurgia de remoção dos terceiros molares inferiores mais comuns são: dor e edema; limitação de abertura bucal (trismo); alveolites e, mais raramente, hemorragias; parestesias dos nervos Alveolar Inferior, Lingual e Bucal; fraturas da mandíbula; e infecções mais severas como abscessos odontogênicos e celulites infecciosas (UMEDA et al., 2003; TOPAZIAN et al., 2006; ANDRADE 2008; JORGE, 2010; POGREL, 2012; HUPP; ELLIS III; TUCKER, 2015; SUKEGAWA et al., 2019; DALLASERRA et al., 2020). Estudos mostram que o principal causador do aumento das complicações pós-operatórias deste tipo de cirurgia é o não cumprimento das recomendações pós-operatórias pelo paciente, que geralmente inclui repouso, restrição alimentar o uso de antissépticos, analgésicos e anti-inflamatórios (MALKAWI; AL-OMIRI; KHARAISSAT, 2011; ALVIRA-GONZALEZ; GAY-ESCODA, 2015).

### **Procedimentos e terapêutica**

Variadas técnicas para a realização da exodontia dos terceiros molares inferiores inclusos são descritas na literatura, com diferentes tipos de abordagem cirúrgica, com diversos graus de invasão dos tecidos, incluindo osteotomias - remoção do osso que envolve um dente incluso - mais invasivas, ou outras técnicas que optam por realizar odontosecções - corte do dente em partes

menores, assim facilitando a sua remoção, que podem ser executadas tanto com instrumentos rotatórios ou mesmo com uso de cinzéis e martelo (KIRK et al., 2007; HUPP; ELLIS III; TUCKER, 2015; BAUER, 2016; COULTHARD et al., 2020).

Sendo o terceiro molar inferior o elemento que apresenta o maior índice de inclusão e/ou impactação em toda arcada dentária (CHAVES-JUNIOR et al., 2006; JUODZBALYZ; DAUGELA, 2013), e por estar presente a na região de ângulo mandibular, local onde a anatomia óssea mandibular apresenta grande volume ósseo na vestibular, principalmente pela existência da linha oblíqua da mandíbula, as manobras e técnicas necessárias ao se conseguir acesso até este elemento dentário, deixa este procedimento mais complexo, exigindo um maior conhecimento e treinamento por parte do cirurgião (HUPP; ELLIS III; TUCKER, 2015; MILORO et al., 2016).

De acordo com a literatura, até o momento são encontradas três principais formas de terapia profilática em cirurgia de exodontia de terceiros molares inferiores inclusos: a) antibiótico em dose única, pré-operatória, usualmente uma dose de ataque, uma hora antes do procedimento cirúrgico; b) antibiótico em múltiplas doses, no período pós-operatório; ou c) usando ambos protocolos acima, concomitantemente (POESCHL; ECKEL; POESCHL, 2004; KACZMARZYK et al., 2007; SIDDIQI; MORKEL; ZAFAR, 2010; MOREIRA; ANDRADE, 2011; KARACA; ULUTÜRK; YILMAZ, 2018). A profilaxia antibiótica em dose única nas extrações de terceiros molares é defendida por vários autores (MARTIN; KANATAS; HARDY, 2005; LACASA et al., 2007; REN; MALMSTROM, 2007; REY et al., 2010). As principais vantagens da profilaxia em dose única são: baixo custo, facilidade de execução, diminuição dos riscos de toxicidade e desenvolvimento de resistência, embora não exista consenso na literatura de qual o tempo ou dose necessária para que haja redução do risco de seleção de cepas bacterianas resistentes (SEABRA; SEABRA; SEABRA, 2004; HUPP; ELLIS III; TUCKER, 2015). Apesar disso, enquanto alguns pesquisadores acreditam que a posologia no esquema terapêutico de doses terapêuticas múltiplas de antibióticos no pós-operatório pode apresentar aumento do risco de desenvolvimento de resistência bacteriana através da pressão seletiva promovida pelo antibiótico sobre a microbiota residente, outros preferem este esquema por acreditarem que apresentam uma cobertura maior sobre patógenos que poderiam ser fonte de infecções graves pós-operatórias (POESCHL; ECKEL; POESCHL, 2004; MONACO et al., 2009; SIDDIQI et al., 2010; ADDE et al., 2012; OBEROI et al., 2014; MILANI et al., 2015; STEIN et al., 2018; MENON et al., 2019). Já a proposta da terceira forma de terapia, com o uso

de antibióticos tanto no período pré-operatório quanto no pós-operatório, levaria em conta as vantagens de ambos os esquemas terapêuticos, tentando assim ter uma forma mais eficaz na prevenção de infecções (POESCHL; ECKEL; POESCHL, 2004; KACZMARZYK et al., 2007; MONACO et al., 2009; SIDDIQI et al., 2010; ADDE et al., 2012; OBEROI et al., 2014; CHITRA, 2014; MORROW, 2018; STEIN et al., 2018; MENON et al., 2019).

Os antibióticos mais utilizados são os beta-lactâmicos amoxicilina e amoxicilina com ácido clavulânico, para obter uma maior cobertura, incluindo bactérias produtoras de enzimas beta-lactamases (CERVINO et al., 2019). Vlcek, Razavi e Kuttan-Berger (2014) relatam outros protocolos também utilizados por dentistas, que incluem clindamicina, azitromicina, cefalosporinas e metronidazol. Estudos citam o uso pré-operatório de enxaguantes bucais com antissépticos, principalmente a clorexidina 0,12%, com início de 7 dias antes do procedimento cirúrgico de extração de terceiros molares, analisando principalmente a possível diminuição da incidência de alveolites - osteíte alveolar (BONINE; LARSEN, 1995; HERMESCH et al., 1998; SRIDHAR; WALI; SHYLA, 2011; ARBILDO-VEGA et al., 2019; JANANI; SANTHOSH, 2019). Recentemente, o uso de enxaguantes bucais a base de clorexidina 0,12% sofreu alteração de protocolo de 3 vezes ao dia (8 x 8 horas) para 2 vezes ao dia (12 x 12 horas) já que foi comprovado a eficiência deste protocolo em casos de doenças periodontais (TEIXEIRA et al., 2019).

Atualmente não existe consenso entre os profissionais e pesquisadores seja em relação ao melhor método profilático, nem ao menos quanto à real necessidade do seu uso, já que não se trata de um procedimento com alto grau de severidade (MONACO, et al., 1999; LANG; GONZALEZ; DODSON, 2016). Estudos recentes cada vez mais questionam o uso de antibioticoterapia profilática nesses casos, pois nem a AAOMS (American Association Oral and Maxilofacial Surgeons) ou a IAOMS (International Association Oral and Maxilofacial Surgeons) recomendam um protocolo universalmente estabelecido que utilize antibiótico para profilaxia em cirurgia de extração de terceiros molares inclusos e/ou impactados (BAUER, 2016).

Alguns autores ainda sugerem que não existe benefício algum na prevenção esperada de infecções pós-operatórias (MENON et al., 2019). Por outro lado, alguns profissionais afirmam que quando se inicia um ato cirúrgico intrabucal ocorre uma quebra das defesas locais da mucosa e dos tecidos mais profundos (AAS, et al. 2005). Então, microrganismos da microbiota bucal encontram

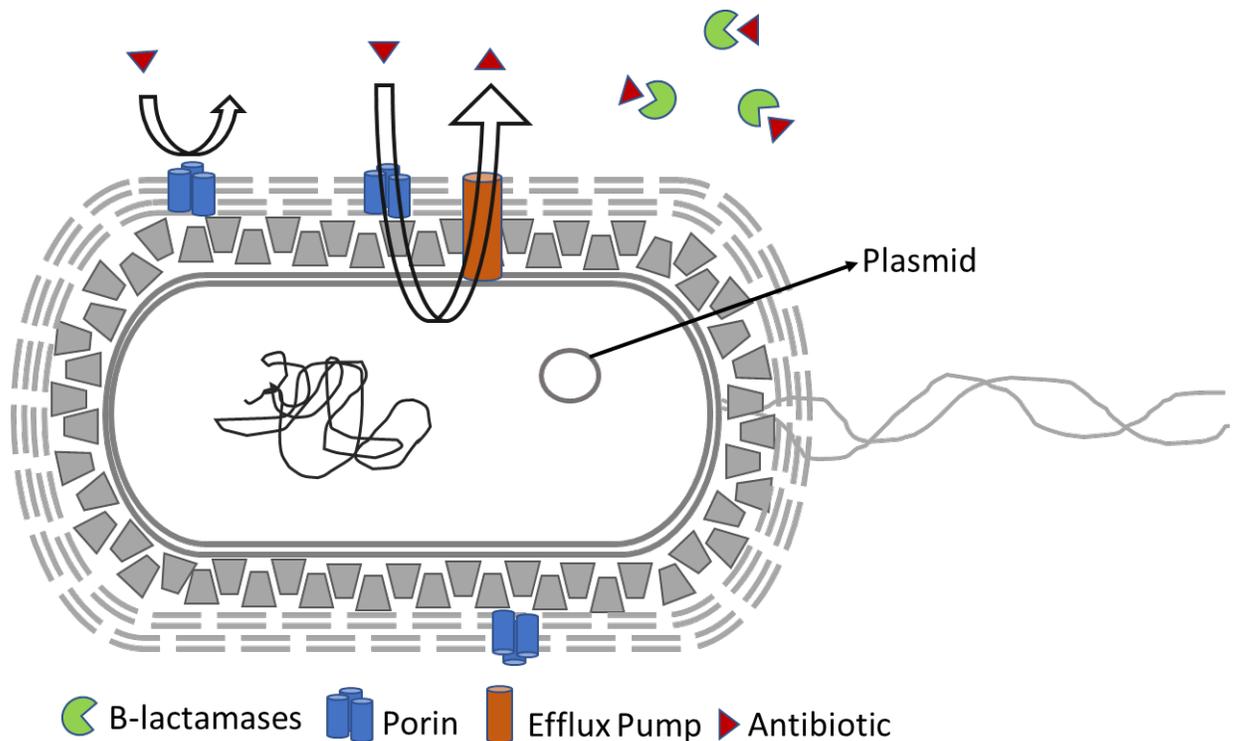
um tecido insuficientemente protegido, fato que poderia favorecer a colonização por bactérias patogênicas na ferida cirúrgica, contribuindo para a instalação de um processo infeccioso no período pós-operatório. Essas infecções pós-operatórias podem variar desde uma alveolite pós-cirúrgica, até um abscesso em grandes proporções, de origem dentária. Essas complicações atraem grande atenção dos cirurgiões dentistas, já que a literatura mostra que infecções de origem bucal podem resultar em infecções mais graves como, celulites infecciosas, fadite necrotizante e Angina de Ludwig (MILANI et al., 2015).

### **Microbiota bucal e resistência aos antibióticos**

Resistência aos antibióticos tem se tornado um problema global de saúde pública de prioridade, limitando significativamente as opções terapêuticas para pacientes com infecções graves. Em 2015, a Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou um plano global de ação em resistência aos antimicrobianos (WHO, 2015). O Plano Global responsabiliza a sociedade como um todo para a prevenção da disseminação de resistência, incluindo todos os profissionais que prescrevem antibióticos. Antibióticos eficazes são necessários para medidas preventivas e curativas, protegendo os pacientes de infecções potencialmente fatais e garantindo que os procedimentos cirúrgicos possam ser realizados com baixo risco. Entretanto, o uso exacerbado desses agentes no tratamento e prevenção de infecções em humanos e animais constitui um risco para a perda da sua atividade (FRIERI; KUMAR; BOUTIN, 2016) Estima-se que os profissionais dentistas são responsáveis por, aproximadamente, 10% de todo antibiótico prescrito (CERVINO, et al., 2019). Segundo Macy (2019), os antibióticos são comumente usados em situações em que nem estão indicados. Trinta a 50% do uso de antibióticos ambulatorialmente pode ser inapropriado. A duração de seu uso costuma ser excessiva, o que leva mais efeitos colaterais. Todo uso de antibióticos pode resultar em reações adversas, e uma fração delas será registrada como alergia.

Diversos mecanismos de resistência são responsáveis por causar falhas terapêuticas, mas três deles são os mais frequentes, quando falamos de resistência aos beta-lactâmicos, que constitui a principal escolha terapêutica pelos dentistas: produção de enzimas beta-lactamases adquiridas; hiperexpressão de bombas de efluxo; e redução da permeabilidade (BONOMO, 2017).

A produção de enzimas beta-lactamases é um dos mecanismos com maior impacto na clínica, devido sua maior capacidade de disseminação, por meio de elementos móveis denominados plasmídeos. Cepas originalmente sensíveis tornam-se resistentes quando adquirem genes que codificam essas enzimas, por meio da aquisição dos plasmídeos. Os plasmídeos são transmitidos entre bactérias, incluindo a transmissão entre diferentes espécies. As enzimas beta-lactamases agem hidrolizando o anel beta-lactâmico, por meio da quebra do grupamento amida, o que promove perda da habilidade em inibir a síntese da parede celular bacteriana. Outro mecanismo importante são os sistemas de bombas de efluxo, que podem ser hiperexpressos quando a bactéria é exposta aos agentes antimicrobianos. Dessa forma, as bactérias tornam-se capazes de eliminar o antibiótico para fora da célula bacteriana. Esse mecanismo é particularmente importante, principalmente associado à produção de enzimas, aumentando o grau de resistência. Associado a esses mecanismos, a redução da permeabilidade da parede celular pode aumentar significativamente o grau de resistência bacteriana, por meio da perda ou redução da expressão de proteínas de membrana externa, denominadas porinas. Porinas são canais específicos pelos quais os antibióticos são capazes de entrar na célula bacteriana. A redução de sua expressão impede a entrada dos antibióticos, reduzindo sua concentração e levando à resistência (Figura 3). Estudos microbiológicos que visam a detecção de mecanismos de resistência em pacientes submetidos a tratamentos odontológicos não são comuns, o que poderia ajudar a esclarecer o papel do dentista no cenário atual de resistência que estamos vivendo.



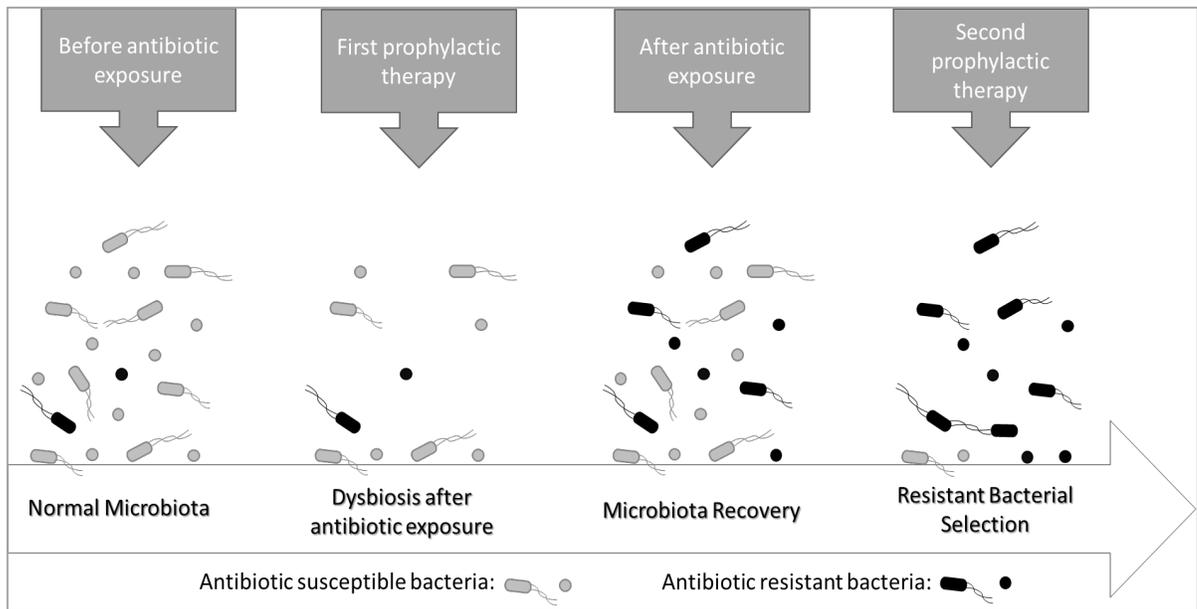
**FIGURA 3.** Mecanismos de resistência aos antibióticos relacionados com antibióticos da classe dos beta-lactâmicos. A produção de enzimas beta-lactamases é o principal mecanismo usado pela bactéria, que hidrolisa os antibióticos. Esse mecanismo é associado a genes localizados em plasmídeos. A redução da permeabilidade da parede celular pela redução ou perda de porinas e hiperexpressão de bombas de efluxo são também descritos como mecanismos de resistência. Modificações em PBPs são associadas com resistência aos beta-lactâmicos em Gram-positivo. Fonte: figura adaptada de NEVES *et al.* (2020, pág 199).

De acordo com Prajapati, Prajapati e Sathaye (2016), não há justificativa para profilaxia antibiótica de rotina para cirurgia de terceiro molar, pois é o processo inflamatório que desempenha um papel de fator de risco após a extração cirúrgica, e pode ser facilmente controlado por um bom regime anti-inflamatório, ao invés de antibiótico profilático. Izordia-Espinoza et al. (2015), sugerem que em indivíduos saudáveis, seu sistema imune pode erradicar uma possibilidade de infecção, sem a necessidade de terapia antimicrobiana. Apesar disso, um estudo de Deniz-Sungur et al. (2020) encontrou que 40% dos dentistas usam antibióticos com a proposta de profilaxia. Associado a isso, protocolos rígidos de biossegurança, que incluem uso de campo cirúrgico estéril completo, luva estéril, assepsia intra-oral com clorexidina 0,12% e assepsia extra-oral com

clorexidina aquosa 2% devem ser sempre garantidos, para reduzir completamente o risco de infecções.

É importante ressaltar que em cirurgias para extração de terceiros molares que apresentem infecções agudas ou crônicas como pericoronarites, o uso de antibióticos não é um tópico a ser discutido, pois está muito bem entendido na literatura, há muito tempo (CERVINO et al., 2019). Já para pacientes saudáveis, Aragon-Martinez et al. (2016) apresentam uma forte opinião de que não existem evidências científicas suficientes que comprovem os benefícios do uso profilático com amoxicilina, em cirurgias de terceiros molares. Pelo contrário, esses autores alertam para o efeito prejudicial desse uso, já que a exposição ao antibiótico pode levar a uma disbiose na microbiota bucal e potencial seleção de patógenos resistentes.

O uso de antibióticos profilaticamente tem recebido mais atenção recentemente, devido aos estudos que têm mostrado, cada vez mais, a importância das microbiotas corpóreas para o equilíbrio e homeostase do organismo. De acordo com alguns pesquisadores, o uso de antibióticos sem a presença de processos infecciosos pode, além de induzir a emergência de resistência aos antibióticos, levar à seleção de microrganismos patogênicos que podem ser, em um segundo momento, agentes de infecções mais graves. A microbiota bucal exposta frequentemente a substâncias antimicrobianas, incluindo antibióticos e antissépticos bucais, pode se tornar um reservatório de genes de resistência, devido à pressão seletiva exercida (Figura 4) (MILANI, et al., 2015; FRANCINO, 2016; MENON et al., 2019).



**FIGURA 4.** Disbiose na microbiota da cavidade bucal e a seleção de bactérias resistentes após uso profilático de agentes antimicrobianos. Fonte: figura adaptada de NEVES *et al.* (2020, pág 200).

A microbiota bucal é composta por, aproximadamente, 200 diferentes espécies microbianas, dentre as quais, algumas são mais comumente associadas com doenças, como *Streptococcus* do grupo Viridans, *Treponema spp.*, *Prevotella spp.* e *Fusobacterium spp.* As diferentes espécies bacterianas são distribuídas de forma heterogênea na cavidade bucal, de acordo com suas necessidades fisiológicas, como a presença de nutrientes e oxigênio e de acordo com a capacidade de produção de fatores de virulência como fímbrias, adesinas e biofilme. Nas porções mais profundas da cavidade bucal são encontrados microrganismos que apresentam metabolismo anaeróbio, enquanto nas superfícies dos dentes, bochechas e língua, são encontradas bactérias com metabolismo aeróbico. Essas bactérias são responsáveis pela produção de biofilme que, em um segundo momento, poderão abrigar microrganismos patogênicos (ARAGON-MARTINEZ *et al.*, 2016).

É importante ressaltar que a disbiose causada pelo uso de agentes antimicrobianos pode fazer com que microrganismos da cavidade bucal desenvolvam não somente infecções locais, mas também possam translocar para outros sítios corpóreos, causando sérias infecções. Casos de endocardite causada por microrganismos anaeróbicos originados da cavidade bucal são comuns (BALSALOBRE; DROPA; MATTÉ, 2014; HUPP; ELLIS III; TUCKER, 2015). Além disso,

pneumonias em pacientes intubados causam altas taxas de mortalidade devido à aspiração de microrganismos da cavidade bucal (CIEPLIK et al., 2020). Casos de meningite também têm sido descritos, sendo causados por microrganismos que foram selecionados em uso de antibióticos em procedimentos prévios na boca (CARIATI et al., 2016; MAURER; HOFFMAN; MAST, 2019). A pressão seletiva causa uma mudança na microbiota residente, favorecendo a multiplicação das bactérias resistentes a esse agente antimicrobiano. Bactérias com fenótipo de resistência aos antibióticos serão responsáveis por infecções graves que exigem tratamentos mais complexos (ZARCO; VESS; GINSBURG, 2011; SABTU; ENOCH; BROWN, 2015; MOON; LEE, 2016).

O problema gerado por cepas de bactérias patogênicas e pela seleção de bactérias resistentes não fica restrito a ambientes hospitalares, por isso é importante racionalizar também o uso de antibióticos em ambientes cirúrgicos ambulatoriais, como no caso de cirurgia para extração de terceiros molares inclusos (KACZMARZYK et al., 2007; BALSALOBRE; DROPA; MATTÉ, 2014). Além disso, os antibióticos também podem causar algumas outras reações no paciente, tais como distúrbios gastrintestinais, náuseas e reações alérgicas, mediante a tudo isso, o profissional responsável pela prescrição deve avaliar o risco/benefício para assim, diante do quadro clínico, lançar mão ou não do emprego de antibióticos (JORGE et al., 2010; MILANI et al., 2015).

A falta de consenso entre os cirurgiões dentistas em relação ao uso de profilaxia e tratamento com antibióticos e antissépticos mostram a necessidade a uma certa urgência na padronização de protocolos bem estabelecidos e baseados em achados científicos, que sejam seguros para cirurgias de terceiros molares, sem histórico de infecção prévia (SCHWARTZ; LARSON, 2007). É necessário avaliar a possibilidade de não se utilizar esses agentes em pacientes saudáveis, com o intuito de prevenir a disbiose na microbiota bucal e alteração no microbioma bucal, e consequente seleção de microrganismos patogênicos e cepas bacterianas resistentes, o que pode ser um facilitador para translocação bacteriana e causa de infecções sistêmicas graves ou outras doenças que ainda não foram descritas (MOON; LEE, 2016). Sem um consenso entre os profissionais e um plano de ação em escala global, estamos migrando para um cenário de era pré-antibiótica, em que infecções simples podem levar, cada vez mais, a altas taxas de mortalidade (LÓPEZ-LOZANO et al., 2019).

A discussão entre cirurgiões dentistas em relação ao uso profilático de antimicrobianos é parte importante dessas ações necessárias para prevenir a disseminação de resistência. Por fim, mais estudos microbiológicos com o intuito de detectar resistência aos antibióticos em pacientes sob tratamento dentário são necessários, para determinar o papel da profilaxia na seleção e indução de resistência aos antibióticos.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar o efeito do uso da profilaxia antibiótica com antisséptico e antibiótico sobre bactérias bucais em cirurgias de extração de terceiros molares inferiores inclusos, em pacientes sem sinais e/ou sintomas de infecção locais ou sistêmicas.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Caracterizar o perfil clínico dos pacientes atendidos em um consultório particular da cidade de Bragança Paulista, quanto à presença de infecções prévias, inclusão do terceiro molar e infecções ou complicações pós-operatórias;
- Avaliar a ação do antisséptico clorexidina 0,12% sobre as bactérias bucais de pacientes saudáveis, por meio de quantificação de microrganismos totais;
- Avaliar a ação do uso de amoxicilina sobre bactérias bucais de pacientes saudáveis, por meio de quantificação de microrganismos totais.

### **3 MATERIAL E MÉTODOS**

#### **3.1 Aspectos éticos da pesquisa**

As coletas das amostras para este estudo foram realizadas em pacientes atendidos em consultório particular na cidade de Bragança Paulista. Os pacientes foram acompanhados, individualmente, no mesmo local onde foi realizado o procedimento cirúrgico, pelo mesmo profissional cirurgião dentista, com formação maxilobucofacial. Os procedimentos de extração dos terceiros molares inferiores inclusos e/ou impactados foram sempre realizadas pelo mesmo cirurgião dentista, que também foi responsável por todas as coletas, para evitar vieses relacionados ao protocolo cirúrgico e à coleta das amostras. Todos os pacientes que apresentaram os critérios de inclusão deste estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (anexo I), não tiveram custo financeiro algum com a cirurgia e o acompanhamento - incluindo os antibióticos - que foram disponibilizados pelo pesquisador. O estudo teve aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade São Francisco, sob o número CAEE 10490719.4.0000.5514 (anexo II).

Declaramos os seguintes conflitos de interesse: os antibióticos foram doados pela Eurofarma Indústria Farmacêutica e os campos cirúrgicos estéreis e descartáveis foram gentilmente cedidos pela Ferraz Produtos Médicos e Odontológicos, para a execução deste estudo.

#### **3.2 Desenho do Estudo**

Foram selecionados para o estudo onze pacientes com diagnóstico clínico e diagnóstico de imagem – radiografia panorâmica – de terceiros molares inferiores inclusos e/ou impactados, sem sinais e/ou sintomas clínicos de infecções prévias no período de, pelo menos, seis meses anteriores ao estudo.

As amostras foram coletadas com uso de Eswab Copan® e foram feitas na região distal do segundo molar inferior, exatamente na região onde situa-se a incisão cirúrgica preconizada por Ward (BHARGAVA et al., 2018), conforme representada na Figura 5. As coletas foram realizadas com o paciente sentado na cadeira odontológica e com a cabeça levemente inclinada para o lado oposto ao lado do local da coleta, com o intuito de se ter a menor contaminação de saliva no local.



**FIGURA 5.** Ilustração mostrando a linha da incisão preconizada por Ward, local onde foram coletadas as amostras com uso do ESwab Copan. Fonte: figura adaptada de Fragiskos, D.F. (2007, pág. 133).

Foram realizadas quatro coletas em cada paciente selecionado para este estudo, sendo a primeira coleta no momento da consulta inicial, na qual foi feita a avaliação do quadro clínico e imaginológico dos terceiros molares inferiores inclusos e/ou impactados do paciente. Nesta mesma consulta o paciente assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Anexo I) e somente após a assinatura a coleta foi realizada.

O paciente foi, então, instruído a realizar bochechos com solução de clorexidina a 0,12% (Periogard<sup>®</sup> - Colgate-Palmolive Industrial Ltda.), durante um minuto, por três vezes ao dia, iniciando estes bochechos três dias antes do procedimento cirúrgico proposto. Após o uso da clorexidina 0,12%, foi realizada a segunda coleta de amostra uma hora antes da cirurgia. Imediatamente após esta segunda coleta, o paciente recebeu uma dose de Amoxicilina 875 mg (Sinot<sup>®</sup> 875 mg – lote 556847) – um comprimido, via oral. Após o procedimento cirúrgico, os pacientes receberam o protocolo recomendado pela literatura com doses múltiplas de antibiótico, para o período pós-operatório, com a prescrição de 1 comprimido de amoxicilina 875 mg, a cada doze horas, durante sete dias (POESCHL; ECKEL; POESCHL, 2004; KACZMARZYK et al.,

2007; MONACO et al., 2009; SIDDIQI et al., 2010; ADDE et al., 2012; CHITRA, 2014; OBEROI et al., 2014; STEIN et al., 2018; MORROW, 2018; MENON et al., 2019). Sete dias após o procedimento cirúrgico e após o uso de antibiótico durante sete dias, o paciente retornou ao consultório para remoção da sutura cirúrgica e avaliação pós-operatória, e nesta mesma consulta, foi realizada a coleta da terceira amostra. A quarta e última coleta foi realizada três semanas após a terceira coleta, ou seja 28 dias após o procedimento cirúrgico.

Durante o período do estudo, foi mantido o protocolo padrão de administração medicamentosa, com prescrição de anti-inflamatório não esteroidal (Maxsulid 400 mg - Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.) a cada doze horas, durante três dias, e analgésico (Spidufen 400 mg - Zambon Laboratórios Farmacêuticos Ltda.) a cada seis horas, quando necessário. Os pacientes foram anestesiados pela técnica anestésica pterigomandibular, com uso de 3,6 mL (2 tubetes) de cloridrato de mepivacaína 2% com 1:100.000 UI de epinefrina (Mepiadre 100 - DFL Indústria e Comércio S.A.). Todas as cirurgias foram suturadas com pontos do tipo simples, com uso de fio 4-0 de seda (Shalon Fios Cirúrgicos Ltda.). Foram seguidos todos os critérios de biossegurança exigidos para um procedimento cirúrgico, que incluem o uso de campos cirúrgicos descartáveis de TNT, gramatura de 40 gramas por metro quadrado, esterilizados a gás de óxido de etileno e assepsia tópica extra-bucal com clorexidina aquosa 2%.

Após as coletas, as amostras foram imediatamente encaminhadas para o Laboratório de Microbiologia Molecular e Clínica, do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Universidade São Francisco, onde foram armazenados em freezer -80C, até o processamento.

### **3.3 Critérios de Inclusão**

- a) Terceiros molares inferiores direito ou esquerdo inclusos, de acordo com a classificação sugerida por Winter (1926) e Pell e Gregory (1933), ou seja, sem comunicações com a cavidade bucal, como ilustrado nas Figuras 1 e 2;
- b) Pacientes com idade entre 18 e 30 anos;
- c) Ambos os gêneros;

- d) Bom estado geral de saúde;
- e) Não fumantes e não etilistas crônicos;
- f) Sem relato de alergia a amoxicilina ou outro antibiótico da classe dos betalactâmicos.

### **3.4 Critérios de Exclusão**

- a) Relato de infecção prévia local ou sistêmica ao qual foi necessário uso de qualquer tipo de antibiótico nos últimos seis meses anteriores ao estudo proposto;
- b) Qualquer doença bucal, seja ela infecciosa ou não, que possa alterar a microbiota bucal;
- c) Relato de doenças crônicas como diabetes ou qualquer doença que classifique o paciente como grupo de risco para processo infeccioso pós-operatório.

### **3.5 Descrição do perfil de cirurgias de extração de terceiros molares inferiores no consultório de coleta das amostras**

Foi realizada caracterização do perfil de cirurgias de terceiros molares realizadas no consultório particular onde as amostras foram coletadas, para complementação da discussão dos resultados do estudo. Os dados foram obtidos por meio da análise dos prontuários no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2020, de todos os pacientes atendidos no consultório para cirurgia de terceiros molares. Foram avaliados os dados de idade, gênero, ocorrência de infecções pré e pós-operatórias, terapia antimicrobiana utilizada e presença de inclusão. Foram obtidos, para este estudo, somente os dados clínicos, não tendo sido identificado o paciente em nenhum momento.

### **3.6 Quantificação absoluta dos microrganismos bucais**

Foi realizada quantificação absoluta do número de microrganismos bacterianos totais e das bactérias cariogênicas *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus* spp., nas 4 amostras coletadas antes, durante e após o uso profilático de antisséptico e antibiótico, para o procedimento de extração de terceiros molares inclusos, utilizando a técnica de qPCR.

#### **Extração de DNA total**

Foi realizada extração de DNA total, a partir da coleta de swab bucal, utilizando o kit ZymoBIOMICS Microbial (Zymo Research, EUA), conforme recomendações do fabricante. O DNA foi quantificado em BioDrop (BioChrom, EUA) e armazenado em -80C, até sua utilização.

#### **qPCR**

Para a reação de RT-PCR foi utilizado 1,5 µL de DNA total, que teve a concentração normalizada a partir da amostra menos concentrada, adicionado a 5 µL de SyBr Green Master Mix (Invitrogen), 0,3 µL de cada primer e água ultrapura q.s.p. 10 µL. Foi utilizado template de reação default do equipamento de Real Time PCR 7300 (Applied Biosystems), para o protocolo de quantificação absoluta (50°C por 2 min., 95°C por 10 min, seguido por 40 ciclos de 95°C por 15 segundos e 60°C por 1 min). As amostras foram corridas em duplicata e foi realizada média das leituras, levando em conta o limite de erro padronizada pelo software do equipamento. Amostras em que a diferença entre a duplicata foi superior ao limite estabelecido pelo software, foram repetidas. Foram utilizadas sequências de primers previamente descritos, identificados no Quadro 1 (NADKARNI et al., 2002; CHILDERS et al., 2011; MURRI et al., 2013; SARAITHONG et al., 2015).

**Quadro 1.** Genes alvos e primers utilizados para identificação e quantificação de microrganismos por meio de SYBR Green RT-PCR.

| Filo/espécie                | Gene alvo   | Tamanho do amplicon (pb) <sup>1</sup> | Primers <sup>2</sup>   |
|-----------------------------|-------------|---------------------------------------|--|
| <i>Lactobacillus</i> spp.   | <i>Tuf</i>  | 126                                   | FP: GAGGCAGCAGTAGGGAATCTTC<br>RP: GGCCAGTTACTACCTCTATCCTTCTTC                            |
| <i>Streptococcus mutans</i> | <i>gtfB</i> | 114                                   | FP <sup>2</sup> : GCCTACAGCTCAGAGATGCTATTCT<br>RP <sup>3</sup> : GCCATACACCACTCATGAATTGA |
| Microrganismos Totais       | 16S         | 466                                   | FP: TCCTACGGGAGGCAGCAGT<br>RP: GGACTACCAGGGTATCTAATCCTGTT                                |

1. Tamanho do amplicon em pares de base (pb)
2. FP: forward primer; RP: reverse primer

Foram utilizadas curvas de quantificação para cada microrganismo incluído no estudo, previamente descritas (RIZZARDI, 2019), utilizando cepas ATCC identificadas no Quadro 2.

**Quadro 2.** Identificação dos microrganismos com DNA extraído para controle positivo na análise de RT-PCR.

| Microrganismo               | Controle positivo                              |
|-----------------------------|--|
| <i>Streptococcus mutans</i> | <i>Streptococcus mutans</i> UA159 (ATCC 70061) |
| <i>Lactobacillus</i> spp.   | <i>Lactobacillus casei</i> *                   |
| Microrganismos totais       | <i>E. coli</i> (ATCC DH5-Alpha)                |

\*Cepa clínica previamente caracterizada no Laboratório Microbiologia Molecular e Clínica – USF.

O ciclo de limiar crítico foi aquele em que a fluorescência detectável encontrou acima do *background* (*Threshold* padrão: 0.200).

### **Análise estatística**

Os dados obtidos foram transformados em logaritmo de base 10 e foram analisados por meio do teste ANOVA de medidas repetidas, seguido do pós-teste de Bonferroni. Nessas análises foram consideradas as comparações entre os diferentes tempos experimentais T0, correspondente as coletas realizadas antes do início da profilaxia pré-operatória; T1, correspondentes as coletas realizadas após o bochecho com clorexidina 0,12% por 3 dias; T2, correspondente as coletas realizadas após o uso de dose única de amoxicilina 875 mg; e T3, correspondendo as coletas realizadas 4 semanas após o fim do procedimento cirúrgico. O nível de significância usado foi de 5% e as análises foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Análise descritiva do perfil de cirurgias de terceiros molares inferiores no consultório

Foi realizada uma análise do perfil dos pacientes atendidos no consultório particular de Bragança Paulista, de onde foram coletadas as amostras para este estudo, no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2020. No período avaliado, foram atendidos no consultório 172 pacientes para remoção de terceiros molares inferiores, dos quais, 56 (32,5%) tiveram somente um dente extraído (27 terceiros molares inferiores esquerdos [3º MIE] e 29 terceiros molares inferiores direitos [3º MID]), enquanto 116 (67,5%) pacientes, tiveram a extração dos dois dentes no mesmo tempo cirúrgico, totalizando a extração de 288 dentes no período avaliado (Tabela 1).

Cento e cinco pacientes (61%) eram do sexo feminino, enquanto 67 (39%) eram do sexo masculino. A idade dos pacientes atendidos variou de 14 a 69 anos, com uma média de 26,9 anos de idade. É importante ressaltar que para a coleta das amostras foram incluídos somente pacientes entre 18 e 30 anos, sendo a faixa etária característica desse tipo de cirurgia, de acordo com a literatura.

Dos 172 pacientes, 133 (77,3%) não apresentavam nenhum tipo de infecção prévia ao procedimento cirúrgico. Dos 39 pacientes (22,7%) que apresentavam infecção, 16 foram caracterizados como pericoronarites em 3º MID, 21 como pericoronarites em 3º MIE e 2 pacientes com diagnóstico de abscesso de origem dentária. Uma paciente de 69 anos do gênero feminino necessitou ser submetida a uma drenagem cirúrgica de urgência, por apresentar um abscesso provocado pelo terceiro molar inferior esquerdo. Esta paciente foi a única a ser atendida pelo pesquisador em ambiente hospitalar onde foi realizada a drenagem do abscesso sob anestesia geral, permanecendo internada até o controle da infecção local (cronificação) e acompanhamento da infecção sistêmica. Após sua alta hospitalar foi realizado o procedimento de extração do terceiro molar inferior esquerdo em consultório sob anestesia local.

Os 39 pacientes que apresentavam quadro de infecção prévia, diagnosticada como pericoronarite, 37 receberam protocolo de controle de infecção que consiste no início de doses terapêuticas de amoxicilina (875 mg a cada 12 horas) e bochechos com clorexidina 0,12%, três dias antes do procedimento cirúrgico, seguindo este protocolo antibiótico por mais três dias após o procedimento cirúrgico, completando, assim, um ciclo antibioticoterápico de sete dias. Já para os

pacientes que apresentaram quadro de abscesso odontogênico, além do protocolo terapêutico com amoxicilina e clorexidina, foi acrescentado metronidazol (500 mg a cada 12 horas), durante sete dias. De acordo com a literatura, em casos de abscessos de origem dentária, esse tipo de infecção geralmente é caracterizada como mista (bactérias aeróbias e anaeróbias), por isso a necessidade de adicionar uma droga que tenha alcance e efeito em bactérias anaeróbicas (UMEDA et al., 2003; TOPAZIAN et al., 2006; ANDRADE 2008; JORGE, 2010; POGREL, 2012; HUPP; ELLIS III; TUCKER, 2015; SUKEGAWA et al., 2019; DALLASERRA et al., 2020).

Para os pacientes que não apresentavam infecção prévia foi utilizado o seguinte protocolo: bochechos com clorexidina a 0,12%, 3 dias antes ao procedimento e seguido por dose única de 1 comprimido de amoxicilina 875 mg, ministrado 1 hora antes do procedimento cirúrgico, independente de o dente ser incluso ou não. Recentemente foi sugerido um protocolo atualizado para o uso de clorexidina, de 3 vezes ao dia para 2 vezes ao dia, em um período mais prolongado, por 7 dias, em casos de doenças periodontais, mas nada é padronizado quando o uso é em pacientes sem infecções ou em casos de cirurgias de terceiros molares. Os pacientes incluídos nas coletas deste estudo receberam a dose de 3 dias, 3 vezes ao dia, conforme tinha sido aprovado pelo comitê de ética.

Dos 133 pacientes que não apresentavam sinais e/ou sintomas de infecção prévia, para 113 (85%) não foi prescrita nenhuma dose de amoxicilina, ou qualquer outro antibiótico, durante o período pós-operatório. Esse perfil de paciente foi o selecionado para coleta de amostras neste estudo, desde que apresentassem um terceiro molar inferior incluso/impactado. Para os 20 (15%) pacientes restantes foi mantido antibioticoterapia com amoxicilina (875 mg a cada 12 horas), pelo período de 3 dias após a cirurgia, mesmo não apresentando qualquer sinal e/ou sintoma de infecção, devido à necessidade de uso de enxerto com membranas de Plasma Rico em Fibrina (PRF) para diminuição de risco de lesão de Nervo Alveolar Inferior durante o ato cirúrgico. A cirurgia em que há risco de lesão ao nervo alveolar inferior são mais invasivas apresentando maior risco para o desenvolvimento de infecção pós-operatória, sendo critério para uso de profilaxia após o procedimento.

Nenhum paciente apresentou infecção pós-operatória, decorrente do procedimento cirúrgico de extração de terceiros molares inferiores, inclusos ou não. Do total de pacientes

submetidos à extração de terceiros molares inferiores, no período do estudo, 4 (2,3%) apresentaram complicações após o procedimento cirúrgico, com a manifestação de 1 caso parestesia (perda ou lesão nervosa) afetando o Nervo Lingual e 3 casos de parestesia do Nervo Alveolar Inferior. Esses pacientes receberam acompanhamento e foram orientados o uso terapêutico de Etna® (Fosfato dissódico de citidina 2,5 mg, trifosfato trissódico de uridina 1,5 mg e acetato de hidroxocobalamina 1,0 mg), com regressão completa dos sintomas num período de até 3 meses.

Os 172 pacientes totalizaram 288 terceiros molares inferiores extraídos no período do estudo, dos quais 211 (73,3%) tiveram indicação de extração por ortodôntica/falta de espaço na arcada -terceiros molares inferiores, 64 (22,2%) por motivo de infecção (32 pericoronarites em 3º MID; 30 periconarites em 3º MIE; 2 abscessos odontogênicos) e 13 (4,5%) terceiros molares inferiores, por motivos de cárie e/ou destruição coronária, sem condições de serem restaurados (Tabela 2).

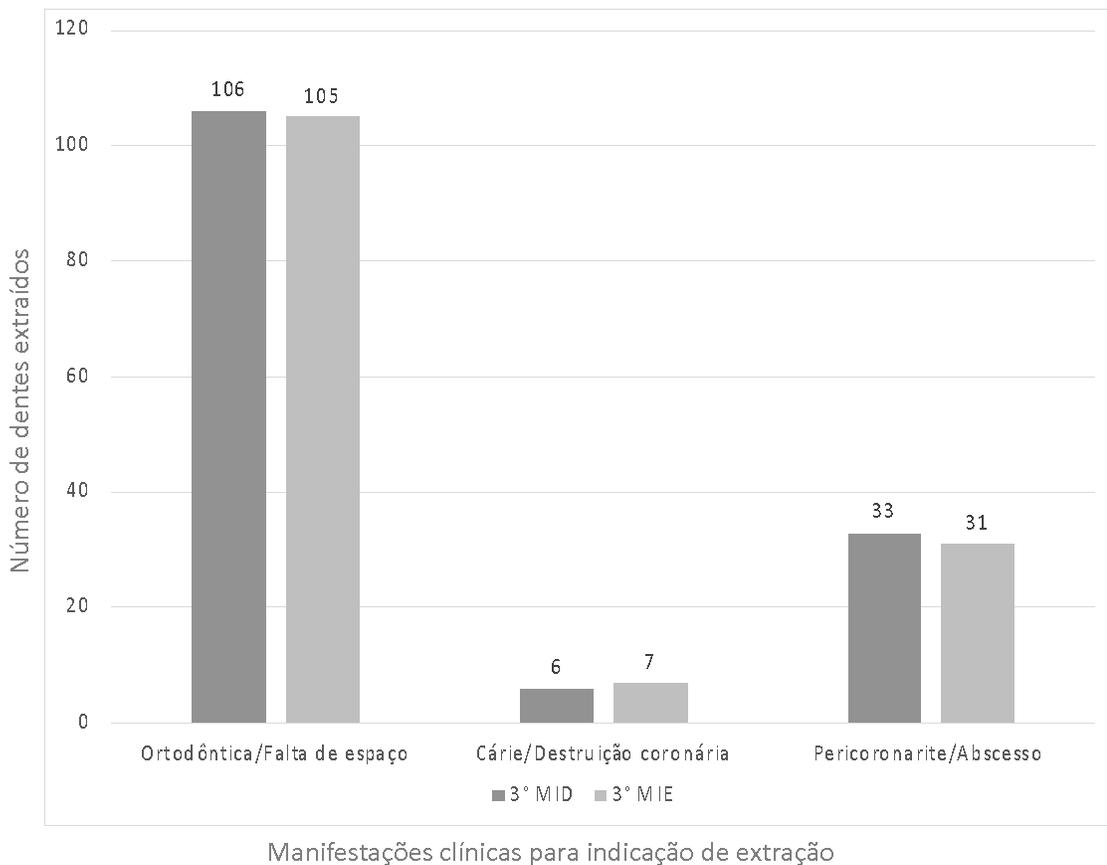
**TABELA 1.** Caracterização dos pacientes atendidos no consultório de janeiro de 2016 a dezembro de 2020.

|   | <b>3ºMIE</b> | <b>3ºMID</b> | <b>3ºMIE e 3ºMID</b> | <b>Total</b> |
|---|--------------|--------------|----------------------|--------------|
| Número de pacientes                     | 27           | 29           | 116                  | 172 (100%)   |
| Infecção prévia                         | 17           | 22           | -                    | 39 (22,7%)   |
| Profilaxia Pré Protocolo 1 <sup>1</sup> | 19           | 20           | 94                   | 133 (77,3%)  |
| Profilaxia Pré Protocolo 2 <sup>2</sup> | 7            | 8            | 22                   | 37 (21,5%)   |
| Profilaxia Pré Protocolo 3 <sup>3</sup> | 1            | 1            | -                    | 2 (1,2%)     |
| Sem profilaxia Pós Protocolo            | 13           | 16           | 84                   | 113 (65,7%)  |
| Profilaxia Pós Protocolo 1 <sup>4</sup> | 11           | 13           | 33                   | 57 (33,1%)   |
| Profilaxia Pós Protocolo 2 <sup>5</sup> | 1            | 1            | -                    | 2 (1,2%)     |
| Infecção Pós-operatória                 | 0            | 0            | -                    | 1 (0%)       |

1. Profilaxia Pré – Protocolo 1: 1 comprimido de amoxicilina 875 mg – iniciando 1 hora antes do procedimento + bochechos com clorexidina 0,12% - 3 dias antes do procedimento;
2. Profilaxia Pré – Protocolo 2: 1 comprimido de amoxicilina 875 mg, a cada 12 horas – iniciando 3 dias antes do procedimento + bochechos com clorexidina 0,12% - 3 dias antes do procedimento, mantendo a medicação antibiótica no dia do procedimento;
3. Profilaxia Pré – Protocolo 3: 1 comprimido de amoxicilina 875 mg, a cada 12 horas e 1 comprimido de metronidazol 500 mg, a cada 12 horas – ambos iniciando 3 dias antes do procedimento + bochechos com clorexidina 0,12% - 3 dias antes do procedimento, mantendo as medicações antibióticas no dia do procedimento;
4. Profilaxia Pós – Protocolo 1: 1 comprimido de amoxicilina 875 mg, a cada 12 horas, por mais 3 dias após a cirurgia;
5. Profilaxia Pós – Protocolo 2: 1 comprimido de amoxicilina 875 mg, a cada 12 horas e 1 comprimido de metronidazol 500 mg, a cada 12 horas por mais 3 dias após a cirurgia.

**TABELA 2.** Caracterização dos 288 terceiros molares inferiores extraídos no período do estudo.

| <b>Característica</b>          | <b>3º MID</b> | <b>3º MIE</b> | <b>Total</b> |
|--------------------------------|---------------|---------------|--------------|
| Dentes extraídos               | 145           | 143           | 288          |
| <b>Indicação para extração</b> |               |               |              |
| Ortodôntica/Falta de espaço    | 106           | 105           | 211 (73,3%)  |
| Cárie/Destruição coronária     | 6             | 7             | 13 (4,5%)    |
| Pericoronarite/Abscesso        | 33            | 31            | 64 (22,2%)   |
| Dentes inclusos                | 99            | 96            | 195 (67,7%)  |



**FIGURA 6.** Distribuição dos 288 terceiros molares inferiores extraídos, de acordo com indicação para o procedimento cirúrgico.

Dos 288 terceiros molares inferiores extraídos, 195 (67,7%) estavam inclusos. São considerados dentes inclusos aqueles que se encontram submersos, sob osso e/ou gengiva inserida, e assim, não tem nenhum contato com o meio bucal e, por isso, raramente se apresentam infectados. Em nosso estudo, apenas um terceiro molar inferior - 3° MIE (0,3%) incluso apresentava infecção prévia, que corresponde à paciente que teve de ser internada para tratamento de abscesso antes do procedimento cirúrgico.

#### 4.2 Quantificação absoluta das bactérias totais bucais

As amostras de swab bucal coletadas foram submetidas às reações de qPCR para quantificação de bactérias bucais e avaliação da resposta das bactérias da cavidade bucal ao protocolo profilático com antisséptico e antibiótico pré-operatório. As bactérias foram avaliadas em quatro diferentes momentos: antes do início da profilaxia (T0); após o uso de clorexidina 0,12%

por 3 dias seguidos (T1); após o uso de uma dose de amoxicilina 875 mg, no dia da cirurgia (T2); e após 4 semanas do fim do procedimento cirúrgico (T3).

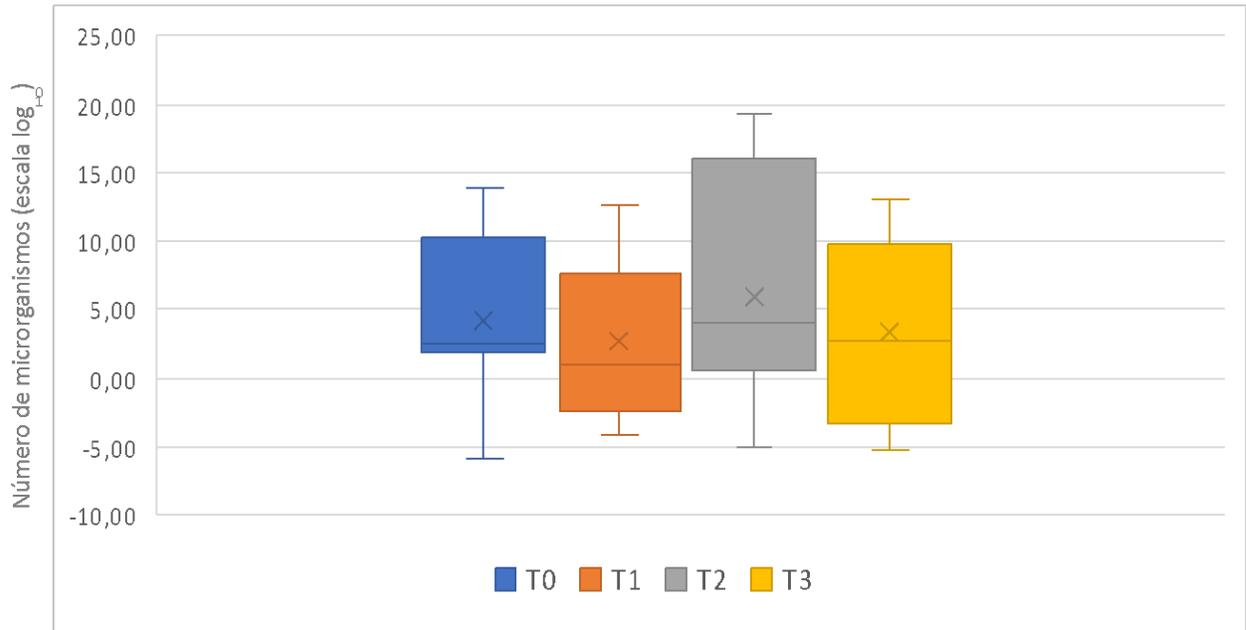
Foram incluídos no estudo 11 pacientes. Conforme esperado, nossos pacientes apresentavam uma quantidade muito reduzida de microrganismos cariogênicos na microbiota desde a primeira coleta, já que a presença de qualquer patogenia odontogênica seria critério de exclusão para nosso estudo.

Ao contrário do que é defendido por alguns profissionais, não foi observada redução estatisticamente significativa da quantidade de bactérias totais da cavidade bucal nas comparações entre os grupos. Além disso, não foi possível observar um padrão de resposta das bactérias, quando um paciente foi comparado ao outro, mostrando que cada paciente responde de uma forma ao tratamento profilático e, sendo assim, a profilaxia não deveria ser padronizada para todos os pacientes, mas conceitos de odontologia personalizada deveriam começar a ser discutidos entre os profissionais e pesquisadores (Figura 8).

Assim como observado em microrganismos totais, na análise dos microrganismos cariogênicos do gênero *Lactobacillus* spp., não foi observada significância estatística entre os grupos. Além disso, também foi observado uma diversidade na resposta entre um paciente e outro, mas expressiva quando a amoxicilina foi introduzida na terapia (T2) (Figura 9).

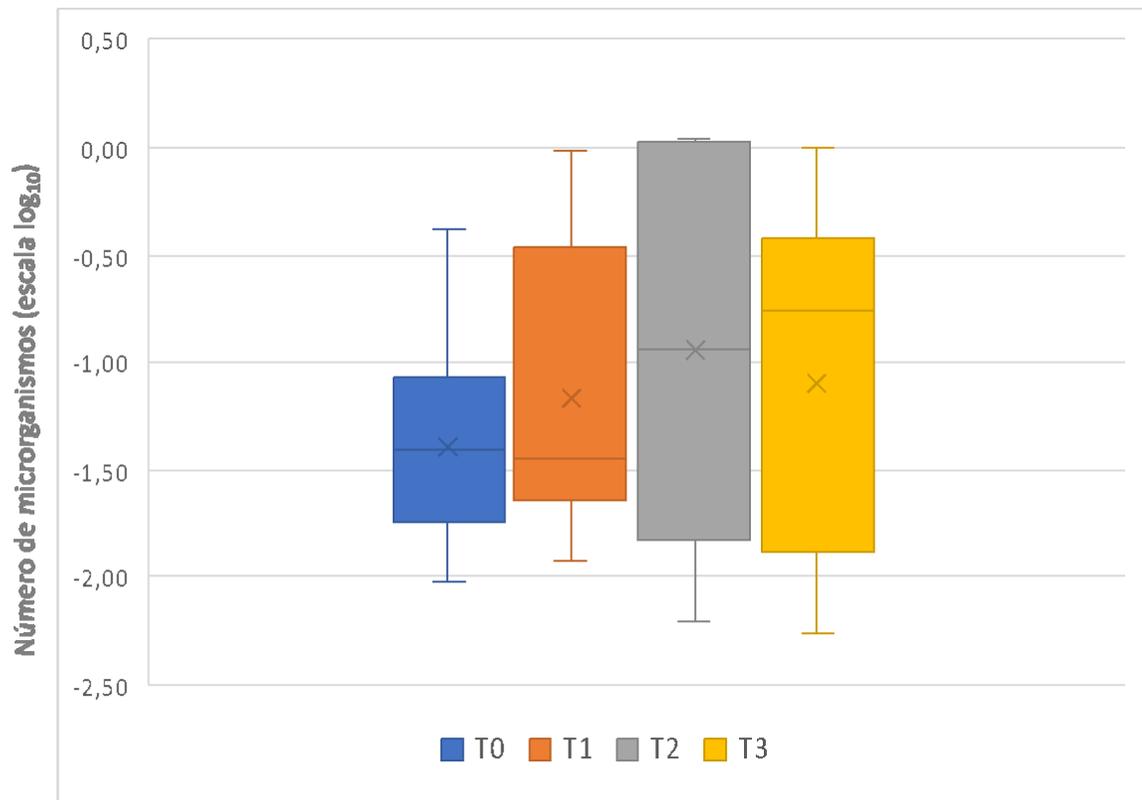
Apesar de não ter sido observada uma redução significativa na carga bacteriana total na cavidade bucal, na análise da quantificação de bactérias da espécie cariogênica *S. mutans*, foi observada uma redução estatisticamente significativa, quando comparados os tempos T0 x T2 e T1 x T2 (Figura 10). Essas observações podem sugerir que, quando incluída a amoxicilina no tratamento profilático, ocorre um desequilíbrio entre as espécies bacterianas, o que poderia gerar um certo grau de disbiose. Apesar disso, é importante ressaltar que a quantidade de microrganismos da espécie *S. mutans* já era muito reduzida desde o T0 e, talvez, essa redução possa não ter importância clínica, quando comparada a outras espécies bacterianas que estejam em maior quantidade da microbiota.

Observando nossos dados juntos, podemos inferir ainda que essa diversidade na resposta das bactérias à profilaxia, se manteve após 28 dias do término do uso de antibióticos e antisépticos.



Distribuição das amostras de acordo com o momento da coleta.

**FIGURA 7.** Quantificação absoluta de microrganismos bacterianos totais da microbiota bucal dos pacientes submetidos à extração de terceiros molares inferiores inclusos, de acordo com a fase do procedimento. **T0:** coleta realizada antes do início da profilaxia pré-operatória; **T1:** Coleta realizada logo após o uso de clorexidina 0,12% por 3 dias; **T2:** coleta realizada após o uso de dose de amoxicilina 875 mg a cada 12 horas, durante 07 dias após o procedimento; **T3:** coleta realizada 4 semanas após o procedimento cirúrgico.



**Distribuição das amostras de acordo com o momento da coleta.**

**FIGURA 8.** Quantificação absoluta de microrganismos bacterianos totais da microbiota bucal dos pacientes submetidos à extração de terceiros molares inferiores inclusos, de acordo com a fase do procedimento. **T0:** coleta realizada antes do início da profilaxia pré-operatória; **T1:** Coleta realizada logo após o uso de clorexidina 0,12% por 3 dias; **T2:** coleta realizada após o uso de dose de amoxicilina 875 mg a cada 12 horas, durante 07 dias após o procedimento; **T3:** coleta realizada 4 semanas após o procedimento cirúrgico.

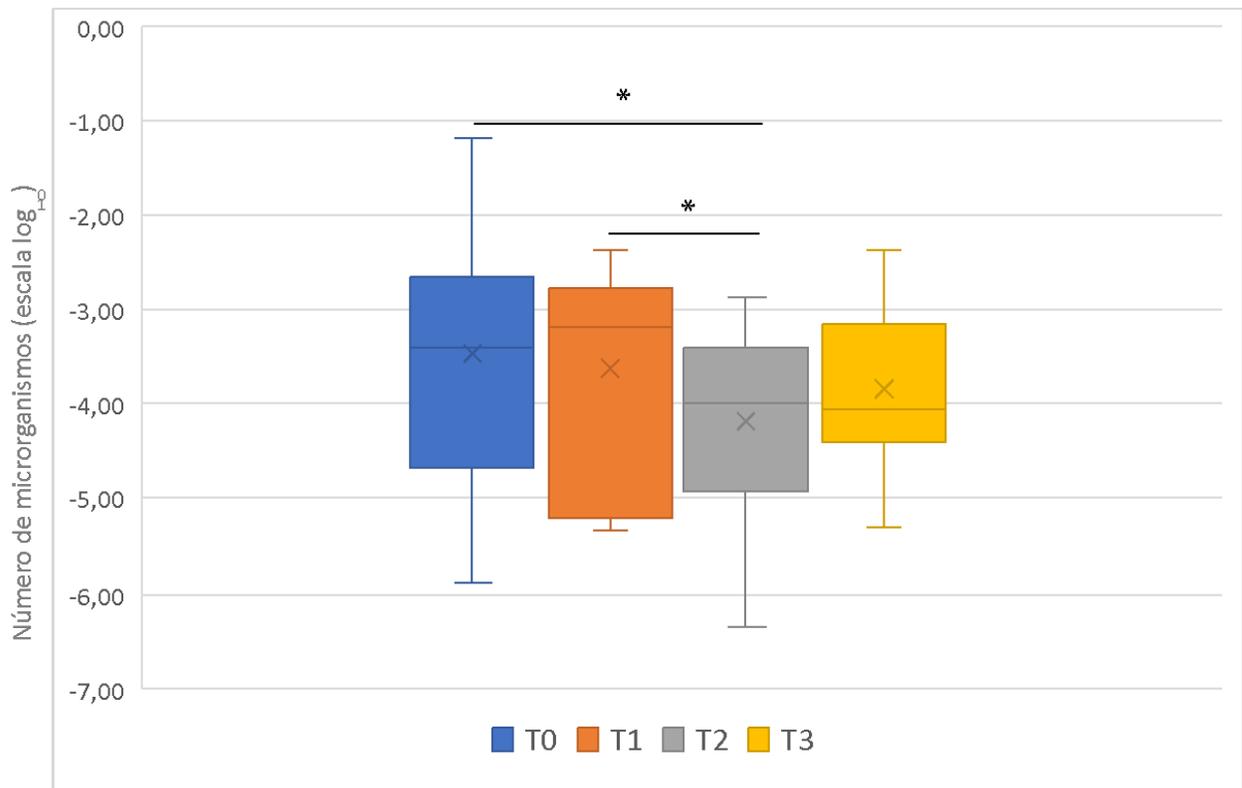


Figura 9. Quantificação absoluta de microrganismos bacterianos totais da microbiota bucal dos pacientes submetidos à extração de terceiros molares inferiores inclusos, de acordo com a fase do procedimento. T0: coleta realizada antes do início da profilaxia pré-operatória; T1: Coleta realizada logo após o uso de clorexidina 0,12% por 3 dias; T2: coleta realizada após o uso de dose de amoxicilina 875 mg a cada 12 horas, durante 07 dias após o procedimento; T3: coleta realizada 4 semanas após o procedimento cirúrgico. O asterisco (\*) representa as etapas em que foram observadas diferenças estatisticamente significativas.

## 5 DISCUSSÃO

O uso terapêutico de antibióticos em casos de extração de terceiros molares inferiores inclusos e/ou impactados, que não apresentam sinais e/ou sintomas de infecções pré-operatórias é defendido por muitos profissionais cirurgiões dentistas, incluindo os especialistas bucomaxilofacial (MARTIN; KANATAS; HARDY, 2005; REN; LACASA et al., 2007; MALMSTROM, 2007; REY et al., 2010). A grande maioria dos cirurgiões dentistas que realizam esse procedimento com certa frequência, ainda lançam mão desse esquema terapêutico, com o intuito de reduzir a carga bacteriana bucal, sugerindo uma prevenção de infecção pós-operatória (MILANI et al., 2015). Por outro lado, estudos mais recentes têm discutido a real necessidade dessa profilaxia, já que esse perfil de pacientes, sem infecções prévias ou fatores de risco associados, parece ter um risco muito baixo de desenvolver infecções pós-operatórias com o uso de protocolos rígidos de biossegurança, principalmente no período cirúrgico transoperatório, este potencial de infecções pós-operatórias cai ainda mais em cirurgias de extrações de terceiros molares inferiores inclusos (MONACO, et al., 1999; IZORDIA-ESPINOZA et al., 2015; LANG; GONZALEZ; DODSON, 2016; PRAJAPATI; PRAJAPATI; SATHAYE, 2016).

É importante mais uma vez ressaltar que, nos casos em que existem sinais e sintomas clínicos da presença de contaminação e/ou infecção, este protocolo mais conservador não se aplica, devido a necessidade de um esquema terapêutico mais adaptável a estas condições clínicas, pensando em primeiro lugar no bem-estar do paciente e na resolução da infecção, que nestes casos, já se encontra instalada. Desta forma, o risco de uma infecção pós-operatória é mais elevado, justificando assim uma cobertura antibiótica mais estendida (PRAJAPATI; PRAJAPATI; SATHAYE, 2016; CERVINO et al., 2019).

Nossos resultados mostram que mais de 77% dos pacientes atendidos no consultório para extração de terceiros molares inferiores, não apresentavam infecção prévia. A maioria dos pacientes tiveram indicação clínica para a extração devido a ortodôntica ou falta de espaço na arcada dentária. É importante ressaltar que esses dados são referentes a um consultório particular. Estudos incluindo clínicas do SUS também devem ser realizadas para completo conhecimento do perfil dos pacientes. Outros estudos também observaram uma baixa prevalência de infecções prévias em pacientes submetidos a esse tipo de cirurgia (HUPP; ELLIS III; TUCKER, 2015). Dessa

forma, podemos sugerir que o uso de antibióticos reduziria significativamente, caso os protocolos de profilaxia pré e/ou pós-operatória fossem retirados desses pacientes. A justificativa para a redução do uso de antibióticos é sustentada pelo grande número de isolados bacterianos multirresistentes, que são descritos diariamente em todo o mundo. Há muitos anos é discutido o uso racional de antibióticos para controle da disseminação de resistência. Mais recentemente, essa discussão tomou grandes proporções, devido ao conceito de “one health”, ou saúde única, que leva em conta o uso de antibióticos não somente em ambiente hospitalar, mas por todos os profissionais que têm autorização de prescrição, incluindo cirurgiões dentistas e médicos veterinários. Além da prescrição por profissionais, o conceito de saúde única leva em conta outros fatores, como alertar a população quanto ao uso de antibióticos sem prescrição, ao descarte correto dos antibióticos no meio ambiente, que pode selecionar cepas resistentes nos microbiomas ambientais, além de um investimento maior da indústria farmacêutica na produção de novas moléculas com atividade antimicrobiana (OMS, 2015).

O uso de antibióticos por muitos profissionais dentistas ainda é realizado de forma “automática”, ou seja, sem um conhecimento científico prévio. Algumas justificativas podem ser sugeridas para esse fenômeno, entre elas a formação deficiente que ocorre na maioria dos cursos de odontologia no Brasil, que ainda é pouco realizada baseando-se em conhecimentos científicos ou porque a discussão em torno de conceitos básicos de microbiologia que ainda é pouco realizada entre esses profissionais. O uso de antibióticos geralmente é realizado por meio de protocolos que foram pré-estabelecidos há muitos anos e não houve uma preocupação em atualizá-los. Esse fator pode levar os profissionais a uma postura conservadora, porque não dizer insegura, quanto a sua formação técnico/científica, e isso interfere diretamente em sua conduta clínica no dia a dia de sua profissão. Dessa forma, esse profissional tende a atuar de forma preventiva na terapêutica medicamentosa e, conseqüente, levando ao uso indiscriminado de antibióticos (SCHWARTZ; LARSON, 2007).

A maioria dos pacientes que não apresentavam infecção prévia, não receberam terapia pós-cirúrgica, com exceção dos que necessitaram de enxerto e, felizmente, nenhum deles apresentou infecção pós-operatória associada ao procedimento. Esse fato é um importante indicador da possível redução da terapia profilática com antibióticos nesse perfil de pacientes.

Associado a isso, a análise da ação da terapia profilática pré-operatória na microbiota bucal de nossos pacientes mostrou que não existe redução estatisticamente significativa na carga bacteriana total na cavidade bucal, que seria a justificativa utilizada pelos profissionais que defendem o uso de antibióticos nesses pacientes. Mais do que isso, foi possível observar uma diversidade na resposta das bactérias bucais de um paciente para outro, após o uso da terapia com antisséptico e antibiótico. Além disso, a redução na quantidade de *S. mutans* após a introdução de amoxicilina, mostra que o uso de antibióticos pode levar a um desequilíbrio entre as espécies da microbiota, apesar de não reduzir a carga total.

Apesar de não ser o foco de nosso estudo, não podemos deixar de referir que a amoxicilina é um antibiótico de amplo espectro, utilizado de forma sistêmica, ou seja, outras microbiotas corpóreas, como a intestinal, provavelmente estejam sendo alteradas também. A disbiose das microbiotas corpóreas pode trazer diversos problemas à saúde do indivíduo, incluindo facilitar a translocação bacteriana e induzir processos inflamatórios, além da possível seleção de bactérias resistentes (INDIANI et al., 2020).

Juntos, nossos resultados nos levam a sugestão da necessidade de se buscar, cada vez mais, o uso de uma odontologia personalizada, visando a saúde de cada paciente, de acordo com sua necessidade e levando em conta características individuais.

O protocolo medicamentoso utilizado neste estudo é defendido por vários autores e utilizado por muitos profissionais dentistas com os mais variados níveis de formação acadêmica, escolas formadoras e tempo de formação, variando apenas na dose de amoxicilina, que também pode ser prescrita na apresentação de 500 mg, mas com posologia de intervalos de ingestão a cada 8 horas (CHITRA, 2014; MORROW, 2018; STEIN et al., 2018; MENON et al., 2019). Outras drogas antibióticas também são citadas na literatura, tais como clindamicina, azitromicina, cefalosporinas e, até mesmo, metronidazol (VLCEK; RAZAVI; KUTTEN-BERGER, 2014). Geralmente, o motivo da escolha do protocolo pelo profissional é o fato de ser o mais amplamente utilizado na odontologia brasileira, não levando em conta análises científicas (MILANI et al., 2015). Além disso, poucos estudos microbiológicos são encontrados na literatura, mostrando o real papel dessa profilaxia nas microbiotas dos pacientes.

O papel protetivo das microbiotas corpóreas é uma discussão recente, já que metodologias mais modernas permitiram o estudo e determinação do seu papel para a homeostase corpórea. Por muitos anos, os microrganismos foram considerados simplesmente patógenos. Sendo assim, o uso de antissépticos e antibióticos para redução da carga bacteriana bucal é uma justificativa que já não pode ser aceita isoladamente, sendo necessária a discussão a respeito disso entre os profissionais dentistas. A cavidade bucal possui um microbioma altamente diferenciado essencial para a manutenção e promoção do equilíbrio da saúde bucal. Os microrganismos que compõe uma microbiota vivem de forma a competir com microrganismos patogênicos, impedindo sua replicação e prevenindo infecções (MILANI et al., 2015; FRANCINO 2016; MENON et al., 2019).

Outro fator importante a ser discutido é que a microbiota bucal também apresenta fungos da espécie *Candida albicans*, que pode causar uma patogenia, à medida que exista uma disbiose entre as espécies bacterianas protetoras. Os antibióticos não têm atividade contra fungos e seu uso poderia proporcionar um ambiente propício para esse tipo de infecção (BERTOLINI et al., 2019).

Por fim, nossos dados nos permitem sugerir que o uso de uma odontologia mais personalizada deve ser discutido entre os profissionais dentistas, visando um tratamento mais individualizado para cada paciente, de acordo com seu perfil e suas necessidades. Como limitações em nosso estudo, podemos citar que a nossa análise da quantificação de bactérias totais não é capaz de determinar as espécies que estão causando uma possível disbiose na microbiota. Para isso, novos estudos serão necessários utilizando metodologias de sequenciamento de microbiomas. Apesar disso, no melhor de nosso conhecimento, nossos resultados são inéditos e alertam para a necessidade de atenção para o cuidado com a manutenção do papel protetor da microbiota bucal, evitando disbiose e reduzindo as chances de seleção de resistência. A identificação dos microbiomas ainda utiliza ferramentas de sequenciamento muito caras e trabalhosas, estando ainda muito distante da clínica. Entretanto, já se sabe do seu papel importante na aplicação direta na clínica, em diferentes doenças. Nosso estudo mostra que esse tipo de atenção também deve ser dada aos procedimentos odontológicos. Estudos visando a busca de ferramentas que sejam possíveis de serem utilizadas em consultórios ou em clínicas devem ser, cada vez mais, foco de estudos futuros.

## 6 CONCLUSÕES

- A maioria dos pacientes submetidos à extração de terceiros molares inferiores no consultório particular incluído em nosso estudo não apresentou infecção prévia e, dessa forma, o uso de antibióticos poderia ser desnecessário nesse grupo de pacientes, reduzindo significativamente o uso de antibióticos e possível seleção de resistência;
- Os pacientes submetidos à extração de terceiros molares inferiores inclusos, que não apresentavam infecção prévia ou fatores de risco, não receberam terapia pós-operatória com antibióticos e não desenvolveram infecção decorrente do procedimento cirúrgico, mostrando que o uso de antibióticos pode ser dispensado nesses casos;
- O uso de profilaxia antibiótica pré-operatória parece causar disbiose na microbiota bucal que varia entre os pacientes, sugerindo a necessidade de uma odontologia personalizada ao invés do uso de protocolos idênticos para todos os pacientes.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AAS, J.A., PASTER B.J., STOKES, L.N., OLSEN, I., DEWHIRST, F.E. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. **J. Clin. Microbiol.**, v.43, n.11, p. 5721-5732, 2005.

ADDE, C.A., SOARES, M.S., ROMANO, M.M., CARNAVAL, T.G., SAMPAIO, R.M., ALDARVIS, F.P., FEDERICO, L.R.T.A. Clinical and surgical evaluation of the indication of postoperative antibiotic prescription in third molar surgery. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.** v.114, n. 5, p. 26-31, 2012.

ALANIS, A.J. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? **Arch. Med. Res.**, v. 36, p. 697-705, 2005.

ALMEIDA, L.G., PAIXÃO, R., SOUZA, R.C., COSTA, G.C., BARRIENTOS, F.J., SANTOS, M.T., ALMEIDA, D.F., VASCONCELOS, A.T. A System for Automated Bacterial (genome) Integrated Annotation - SABIA. **Bioinformatics**, v. 20, n. 16, p. 2832-2833, 2004.

ALTEMEIER, A.W., CULBERTSON, R.W., VETTO, M. Prophylactic antibiotic therapy. **Arch. Surg.**, v. 71, p. 2-6, 1955

ALVIRA-GONZALEZ, J., GAY-ESCODA, C. Compliance of postoperative instructions following the surgical extraction of impacted lower third molars: A randomized clinical trial. **Med. Oral Patol. Oral Cirug. Bucal**, v. 20, n. 2, p. 224-230, 2015

AMIR, A., MCDONALD, D., NAVAS-MOLINA, J.A., KOPYLOVA, E., MORTON, J.T., ZECH X.U.Z., KIGHTLEY, E.P., THOMPSON, L.R., HYDE, E.R., GONZALEZ, A., KNIGHT, R. Deblur Rapidly Resolves Single-Nucleotide Community Sequence Patterns. **mSystems**. v. 72, n. 2, 2017

ANDRADE, E.D. **Terapêutica medicamentosa em odontologia**. 3ª Ed. São Paulo: Artes Médicas, 2014. 238 p.

ARAGON-MARTINEZ, O.H., ISIODIA-ESPINOZA, M.A., TEJEDA-NAVA, F.J., ARANDA-ROMO, S. Dental Care Professionals Should Avoid the Administration of Amoxicillin in Healthy Patients During Third Molar Surgery: Is Antibiotic Resistance the Only Problem? **J. Oral Maxillof. Surg.**, v. 74, n. 8, p. 1512-1513, 2016.

ARBILDO-VEGA, H., SIME, M., INFANTES, E., CRUZADO, F., CASTILLO, T. Efficacy of chlorhexidine in the prevention of alveolar osteitis after permanent tooth extraction. Systematic review and meta-analysis. **J. Oral. Res.**, v. 8, n. 5, p. 406-415, 2019.

ARTEAGOITIA, I., RAMOS, E., SANTAMARIA, G., BARBIER, L., ALVAREZ, J., SANTAMARIA, J. Amoxicillin/clavulanic acid 2000/125 mg to prevent complications due to infection following completely bone-impacted lower third molar removal: a clinical trial. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v.119, n. 1, p. 8-16, 2015.

BALSALOBRE, L.C., DROPA, M., MATTÉ, M.H. Na overview of antimicrobial resistance and its public health significance. **Brazilian J. Microbiol.**, v. 45, n. 1, p. 1-5, 2014.

BANKEVICH, A., NURK, S., ANTIPOV, D., GUREVICH, A.A., DVORKIN, M., KULIKOV, A.S., LESIN, V.M., NIKOLENKO, S.I., PHAM, S., PRJIBELSKI, A.D., PYSHKIN, A.V., SIROTKIN, A.V., VYAHHI, N., TESLER, G., ALEKSEYEV, M.A., PEVZNER, P.A. SPAdes: a new genome assembly algorithm and its applications to single-cell sequencing. **J. Comput. Biol.**, v. 19, n. 5, p. 455-477, 2012.

BAUER, H.C. **Associação entre o tempo cirúrgico e infecção pós-operatória na exodontia de terceiros molares** Tese (Doutorado em Ciências Odontológicas) – Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo – São Paulo, 2016.

BENEDIKTSDÓTTIR, I.S., WENZEL, A., PETERSEN, J.K., HINTZE, H. Mandibular third molar removal: Risk indicators for extended operation time, postoperative pain, and complications. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontol.**, v. 97, n. 4, p. 438-446, 2004.

BERGDAHL, M., HEDSTRÖM, L. Metronidazole for the prevention of dry socket after removal of partially impacted mandibular third molar: a randomised controlled trial. **British J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 42, p. 555-558, 2014.

BHARGAVA, D., THOMAS, S., MOGHE, S., PATHAK, P., BEENA, S., GURJAR, P. Review mucoperiosteal flap designs for mandibular third molar surgery. **Acta Scient. Med. Scienc.**, v. 2, n. 1, p. 7-10, 2018.

BONINE, F. L., LARSEN, P. E. Effect of chlorhexidine rinse on the incidence of dry socket in impacted mandibular third molar extraction sites. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontol.** v. 79, n. 2, p. 154-158, 1995.

BONOMO, R.A.  $\beta$ -Lactamases: A Focus on Current Challenges. **Cold Spring Harb. Perspect Med.**, v. 7, n. 1, p. 1-15, 2017.

CALATAYUD, J., GONZÁLEZ, A. History of the development and evolution of local anesthesia since the coca leaf. **Anesthesiology**, v. 6, n. 98, p. 1503-1508, 2003.

CALLAHAN, B.J., MCMURDIE, P.J., ROSEN, M.J., HAN, A.W., JOHNSON, A.J., HOLMES, S.P. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. **Nat. Methods.**, v. 13, n. 7, p. 581-583, 2016.

CARIATI, P., CABELLO-SERRANO, A., MONSALVE-IGLESIAS, F., ROMAN-RAMOS, M., GARCIA-MEDINA, B. Meningitis and subdural empyema as complication of pterygomandibular space abscess upon tooth extraction. **J. Clin. Exp. Dent.**, v. 8, n. 4, p. 469-471, 2016.

CERVINO, G., CICCÌÙ, M., BIONDI, A., BOCCHIERI, S., HERFORD, A.S., LAINO, L., FIORILLO, L. Antibiotic prophylaxis on third molar extraction: systematic review of recent data. **Antibiotics**, v. 8, n. 53, p. 1-14, 2019.

CHAVES-JUNIOR, A.C., PEREIRA, A.C.L., FRONZA, B.R., OLIVEIRA, H.T.R., CHAGAS, O.L., SILVA, T.S.N. Técnica cirúrgica para remoção dos terceiros molares inferiores e a classificação de Pell-Gregory: um estudo relacional. **Rev. Cir. Traumatol. Bucomaxilofac.**, v. 6, n. 4, p. 65-72, 2006.

CHILDERS, N.K.; OSGOOD, R.C.; HSU, K.L.; MANMONTRI, C.; MOMENI, S.S.; MAHTANI, H.K.; CUTTER, G.R.; RUBY, J.D. Real-time quantitative polymerase chain reaction for enumeration of *Streptococcus mutans* from oral samples. **European J. Oral Scienc.**, v. 119, n. 6, p. 447-454, 2011.

CHITRA, N. Amoxicillin resistance in transient bacteremia after third molar surgeries. **J. Pharm. Res.**, v. 8, n. 3, p. 277-280, 2014.

CIEPLIK, F., WIEDENHOFER, A. M., PIETSCH, V., HILLER, K.-A., HIERGEIST, A., WAGNER, A., BALDARANOV, D., LINKER, R. A., JANTSCH, J., BUCHALLA, W., SCHLACHETZKI, F., GESSNER, A. (2020). Oral health, oral microbiota, and incidence of stroke-associated pneumonia - a prospective observational study. **Frontiers in Neurology**, v. 11, p. 1-12, 2020.

COPE, A.L., CHESNUTT, I.V. Inappropriate prescribing of antibiotics in primary dental care: Reasons and resolutions. **Prim. Dent. J.**, v. 3, n. 4, p. 33-37, 2014.

COULTHARD, P., BAILEY, E., ESPOSITO, M., FURNESS, S., RENTON, T.F., WORTHINGTON, H.V. Surgical techniques for the removal of mandibular wisdom teeth. **Cochrane Database Systematic Reviews.**, v. 7, n. 7, 2020.

CUNHA-CRUZ, J., ROTHEN, M., SPIEKERMAN, C., DRANGSHOLT, M., MCCLELLAN, L., HUANG, G.J. Recommendations for Third Molar Removal: A Practice-Based Cohort Study. **Am. J. Public Health**, v. 104, n. 4, p. 735-743, 2015.

DALLASERRA, M., POBLETE, F., VERGARA, C., CORTÉS, R., ARAYA, I., YANINE, N., VILLANUEVA, J. Infectious postoperative complications in oral surgery. An observational study. **J. Clin. Exp. Dent.**, v. 12, n. 1, p. 65-70, 2020.

DEGRUTTOLA, B.D., LOW, D., MIZOGUCHI, A., MIZOGUCHI, E. Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal model. **Inflamm. Bowel Dis.**, v. 22, n. 5, p. 1137-1150, 2016.

DENIZ-SUNGUR, D., AKSEL, H., KARAISSMAIOGLU, E., SAYIN, T.C. The prescribing of antibiotics for endodontic infections by dentists in Turkey: a comprehensive survey. **Int. Endod. J.**, v. 10, 2020.

DINIZ-FREITAS, M., LAGO-MÉNDEZ, L., GUDE-SAMPEDRO, F., SOMOZA-MARTIN, J.M., GÁNDARA-REY, J.M., GARCÍA-GARCÍA, A. Pederson scale fails to predict how difficult it will be to extract lower third molars. **Br. J. Oral. Maxillofac. Surg.**, v. 45, n. 1, p. 23-26, 2007.

DODSON, T.B. How many patients have third molars and how many have one or more asymptomatic, disease-free third molars? **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 70, n. 9, p. 4-7, 2012.

DUVALL, N.B., FISHER, T.D., HENSLEY, D., HANCOCK, R.H., VANDEWALLE, K.S. The comparative efficacy of 0.12% chlorhexidine and amoxicillin to reduce the incidence and magnitude of bacteremia during third molar extractions: a prospective, blind, randomized clinical trial. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.**, v. 115, p. 752-763, 2013.

ESCAPA, I.F., CHEN, T., HUANG, Y., GAJARE, P., DEWHIRST, F.E., LEMON, K.P. New insights into human nostril microbiome from the expanded human oral microbiome database (eHOMD): A resource for the microbiome of the human aerodigestive tract. **mSystems**, v. 3, n. 6, 2018

FERRARI, M.A.M.C. **História da odontologia no Brasil: o currículo e a legislação entre 1856 e 1931**. 2011. Tese (Doutorado em Odontologia Social) – Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo – São Paulo, 2011.

FRAGISKOS, D.F. **Oral surgery**. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2007, 367 p.

FRANCINO, M.P. Antibiotics and the human gut microbiome: Dysbioses and accumulation of resistances. **Front. Microbiol.**, v. 6, p. 1-11, 2016.

FRIERI, M., KUMAR, K., BOUTIN, A. Antibiotic resistance. **J. Infec. Public Health**, v. 10, n. 4, p. 369-378, 2016.

FU, B., MCGOWAN, K., SIN, J.H., BATSTONE, M. Increasing frequency and severity of odontogenic infection requiring admission and surgical management. **British J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 58, n. 4, p. 409-415, 2020.

GARCÍA, A.G., SAMPEDRO, F.G., REY, J.G., VILA, P.G., MARTIN, M.S. Pell-Gregory classification is unreliable as a predictor of difficulty in extracting impacted lower third molars. **Br. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 38, n. 6, p. 585-587, 2000.

GIVONY, S. The utilization of prophylactic antibiotics as part of the third molar extraction procedure. **Med. Sci.**, v. 8, n. 13, p. 169-74, 2020.

GODFREY, K., DENT, H.D. Prophylactic removal of asymptomatic third molars: A review. **Aust. Dent. J.**, v. 44, n. 4, p. 233-237, 1999.

GOLDSTEIN, E., OLESEN, S.W., KARACA, Z., STEINER, C.A., VIBOUD, C., LIPSITCH, M. Levels of outpatient prescribing for four major antibiotic classes and rates of septicemia hospitalization in adults in different US states – A statistical analysis. **BMC Public Health**, v. 10, p. 1138-1146, 2019.

GOMES-FILHO, V.V., GONDINO, B.V.C., SILVA-JUNIOR, M.F., CAVALCANTE, D.F.B., BULGARELI, J.V., SOUSA, M.L.R., FRIAS, A.C., BATISTA, M.J., PEREIRA, A.C. Tooth loss in adults: factors associated with the position and number of lost teeth. **RSP**. v. 53, n. 105, p. 1-13, 2019.

GRAZIANI, F., CORSI, L., FORNAI, M., ANTONIOLI, L., TONELLI, M., CEI, S., DELTACCA, M. Clinical Evaluation of Piroxicam-Fddf and azithromycin in the prevention of complications associated with impacted lower third molar extraction. **Pharmacol. Res.**, v. 52, n. 6, p. 485-490, 2005.

GUILLEMOT, D. How to evaluate and predict the epidemiologic impact of antibiotic use in humans: The pharmacoepidemiologic approach. **Clin. Microbiol. Infect.**, v. 7, n. 5, p. 19-23, 2001.

GUO, X.; XIA, X.; TANG, R.; ZHOU, J.; ZHAO, H.; WANG, K. Development of a real-time PCR method for Firmicutes and Bacteroidetes in faeces and its application to quantify intestinal population of obese and lean pigs. **Letters in Applied Microbiology**, v. 47, n. 5, p. 367-373, 2008.

HALABI, D., ESCOBAR, J., ALVARADO, C., MARTINEZ, N., MUÑOZ, C. Chlorhexidine for prevention of alveolar osteitis: a randomised clinical trial. **J. Appl. Oral Sci.**, v. 26, n. 0, p. 1-7, 2018.

HALL, R.J. Hydrochlorate of cocaine. **N. Y. Med. J.**, n. 5, p. 643-644, 1884.

HERMESCH, C. B., HILTON, T. J., BIESBROCK, A. R., BAKER, R. A., CAIN-HAMLIN, J., MCCLANAHAN, S. F., GERLACH, R. W. Perioperative use of 0.12% chlorhexidine gluconate for the prevention of alveolar osteitis. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontol.**, v. 85, n. 4, p. 381-387, 1998.

HUPP, J.R., ELLIS III, E., TUCKER, M.R. *Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. 1562 p.

HUSSAIN, A. History of dentistry. **Arc. Med. Health**, v. 2, n. 1, p. 106-111, 2014.

HYLE, E.P., BILKER, W.B., GASINK, L.B., LAUTENBACH, E. Impact of different methods for describing the extent of prior antibiotic exposure on the association between antibiotic Use and Antibiotic-Resistant Infection. **Infect. Control. Hosp. Epidemiol.**, v. 28, n. 06, p. 647-654, 2007.

INDIANI, C.M.D.S.P., RIZZARDI, K.F., CRESCENTE, C.L., STEINER-OLIVEIRA, C., NOBRE-DOS-SANTOS, M., PARISOTTO, T.M. Relationship between mutans streptococci and lactobacilli in the oral cavity and intestine of obese and eutrophic children with early childhood caries-preliminary findings of a cross-sectional study. **Front. Pediatr.** v. 8, p. 1-7, 2020.

ISHIHAMA, K., KIMURA, T., YASUI, Y., KOMAKI, M., OTA, Y. Azithromycin as prophylaxis for the prevention of postoperative infection in impacted mandibular third-molar surgery. **J. Infection Chemotherap.**, v. 12, n. 1, p. 31-35, 2006.

ISIORDIA-ESPINOZA, M.A., ARAGON-MARTINEZ, O.H., MARTÍNEZ-MORALES, J.F., ZAPATA-MORALES, J.R. Risk of wound infection and safety profile of amoxicillin in healthy patients which required third molar surgery: a systematic review and meta-analysis. **Br. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 53, n. 9, p. 796-804, 2015.

JANANI, K., SANTHOSH, K.M.P. Effectiveness of chlorhexidine and warm saline mouthrinses against bacterial colonization on silk suture material in third molar surgery - a clinic-microbiological study. **Int. J. Clin. Dent.**, v. 12, n. 2, p. 137-145, 2019.

JORGE, W.A. **Odontologia hospitalar: bucomaxilofacial, urgências odontológicas e primeiros socorros**. Rio de Janeiro: MedBook, 2009. 1008 p.

JUODZBALYS, G., DAUGELA, P. Mandibular third impaction: Review of literature and a proposal of a classification. **J. Oral Maxillofac. Res.**, v. 4, n. 2, p. 1-12, 2013.

KACZMARZYK, T., WICHLINSKI, J., STYPULKOWSKA, J., ZALESKA, M., PANAS, M., WORON, J. Single- dose and multi-dose clindamycin therapy fails to demonstrate efficacy in preventing infectious and inflammatory complications in third molar surgery. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 36, p. 417-422, 2007.

KARACA, I.R., ULUTÜRK, H., YILMAZ, D. Antibiotic usage - Ectopic Impacted Lower Third Molar. **J. Clin. Diag. Res.**, v. 10, n. 5, p. 1-2, 2016.

KIM, D., SONG, L., BREITWIESER, F.P., SALZBERG, S.L. Centrifuge: rapid and sensitive classification of metagenomic sequences. **Genome Res.** V. 26, n. 12, p. 1721-1729, 2016.

KIRK, D.G., LISTON, P.N., TONG, D.C., LOVE, R.M. Influence of two different flap designs on incidence of pain, swelling, trismus, and alveolar osteitis in the week following third molar surgery. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.**, v. 104, p. 1-6, 2007.

KÖLLER, C. Personal reminiscences of the first use of cocaine as a local anesthetic in eye surgery. **Anesth Analg.**, v. 7, p. 9-11, 1928.

KOUMARAS, G.M. What costs are associated with the management of third molars? **J. Oral Maxillof. Surg.**, v. 70, n. 9, p. 8-10, 2012.

LACASA, J., JIMENEZ, J., FERRAS, V., BOSSOM, M., SÓLA-MORALES, O., GARCÍA-REY, C., AGUILAR, L., GARAU, J. Prophylaxis versus preemptive treatment for infective and inflammatory complications of surgical third molar removal: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial with sustained release amoxicillin/clavulanic acid (1000/62.5 mg). **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 36, n. 4, p. 321-327, 2007.

LANG, M.S., GONZALEZ, M.L., DODSON, T.B. Do Antibiotics Decrease the Risk of Inflammatory Complications After Third Molar Removal in Community Practices? **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 75, n. 2, p. 249-255, 2016.

LASKIN, D.M. The past, present, and future of oral and maxillofacial surgery. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 66, n. 5, p. 1037-1040, 2008.

LECHNER, M., FINDEISS, S., STEINER, L., MARZ, M., STADLER, P.F., PROHASKA, S.J. Proteinortho: detection of (co-)orthologs in large-scale analysis. **BMC Bioinformatics**, v. 28, n. 12, p. 124, 2011.

LIMA, R.C., ALMEIDA, R.F., FELINO, A. Profilaxia antibiótica na prevenção da infecção associada aos terceiros molares. **Biosci. J.**, v. 30, n. 2, p. 585-593, 2014.

LINDEBOOM, J.A. The controversy continues! **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 37, n. 2, p. 199-200, 2008.

LÓPEZ-LOZANO, J.M., LAWES, T., NEBOT, C., BEYAERT, A., BERTRAND, X., GOULD, I.M. A nonlinear time-series analysis approach to identify thresholds in associations between population antibiotic use and rates of resistance. **Nature Microbiol.**, v. 4, p. 1160-1172, 2019.

LUACES-REY, R., ARENAZ-BÚA, J., LOPEZ-CEDRUN-CEMBRANOS, J.L. Efficacy and safety comparison of two amoxicillin administration schedules after third molar removal. A randomized, double-blind and controlled clinical trial. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal**, v. 15, p. 633-638, 2010.

MACY, E. Addressing the epidemic of antibiotic “allergy” over-diagnosis. **Am. Allergy Asthma.**

**Immunol.**, v. 1206, n. 19, p. 494-498, 2019.

MAESTRE-VERA, J.R., GOMEZ-LUS-CENTELLES M.L. Antimicrobial prophylaxis in oral surgery and dental procedures. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.**, v. 12, n. 1, p. 44-52, 2007.

MALAMED, S.F. **Manual de anestesia local**. 6ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. 410 p.

MALKAWI, A., AL-OMIRI, M.K., KHRAISAT, A. Risk indicators of postoperative complications following surgical extraction of lower third molars. **Med. Princ. Pract.**, v. 20, p. 321-325, 2011.

MARCIANI, R.D. Is there pathology associated with asymptomatic third molars? **J. Oral Maxillof. Surg.**, v. 70, n. 9, p. 15-19, 2012.

MARCUSSEN, K.B., LAULUND, A.S., JØRGENSEN, H.L., PINHOLT, E.M. A systematic review on the effect of single dose pre-operative antibiotics at surgical osteotomy extraction of lower third molars. **J. Oral Maxillof. Surg.**, v. 74, n. 4, p. 693-703, 2015.

MARTIN, M.V., KANATAS, A.N., HARDY, P. Antibiotic prophylaxis and third molar surgery. **Br. Dent. J.**, v. 198, p. 327-330, 2005

MAURER, P., HOFFMAN, E., MAST, H. Bacterial meningitis after tooth extraction. **British. Dent. J.**, v. 206, n. 2, p. 69-71, 2009.

MENARD, J.P.; FENOLLAR, F.; HENRY, M.; BRETELLE, F, RAOULT D. Molecular quantification of Gardnerella vaginalis and Atopobium vaginae loads to predict bacterial vaginosis. **Clinic. Infect. Diseases**, v. 47, n. 1, p. 33-43, 2008.

MENON, R.K., KAR-YAN, L., GOPINATH, D., BOTELHO, M.G. Is there a need for postoperative antibiotics after third molar surgery? A 5-year retrospective study. **J. Invest. Clin. Dent.**, v. 10, n. 4, p. 7, 2019.

MILANI, B.A. **Avaliação clínica da eficácia da Amoxicilina ministrada em múltiplas doses no pós-operatório de exodontias de terceiros molares inferiores**. Dissertação (Mestrado em Ciências Odontológicas) – Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo – São Paulo, 2009.

MILANI, B.A., BAUER, H.C., SAMPAIO-FILHO, H., HORLIANA, A.C.R.T., PEREZ, F.E.G., TORTAMANO, I.P., JORGE, W.A. Antibiotic therapy in fully impacted lower third molar surgery: Randomized three-arm, double-blind, controled trial. **Oral Maxillofac. Surg.**, v. 19, n. 4, p. 341-346, 2015.

MILORO, M., GHALI, G.E., LARSEN, P.E., WAITE, P.D. **Cirurgia bucomaxilofacial de Peterson**. 3ª ed. São Paulo: Santos, 2016. 1344 p.

MONACO, G., STAFFOLANI, C., GATTO, M.R., CHECCHI, L. Antibiotic therapy in impacted third molar surgery. **Eur. J. Oral Sci.**, v. 107, p. 437-441, 1999.

MONACO, G., TAVERNESE, L., AGOSTINI, R., MARCHETTI, C. Evaluation of antibiotic prophylaxis in reducing postoperative infection after mandibular third molar extraction in young patients. **J. Oral Maxillof. Surg.**, v. 67, n. 7, p. 1467-1472, 2009.

MOON, J.H., LEE, J.H. Probing the diversity of healthy oral microbiome with bioinformatics approaches. **BMB Rep.**, v. 49, n. 12, p. 662-670, 2016.

MOREIRA, A., ANDRADE, E.D. Estudo prospectivo da incidência de infecção em cirurgia de terceiros molares retidos: o papel da profilaxia antibiótica. **RGO Rev. Gaucha Odontol.**, v. 59, n. 3, p. 357-365, 2011.

MORROW, A.J., DODSON, T.B., GONZALEZ, M.L., CHUANG, S.K., LANG, M.S. Do Postoperative Antibiotics Decrease the Frequency of Inflammatory Complications Following Third Molar Removal? **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 76, n. 4, p. 700-708, 2018.

MURRI, M.; LEIVA, I; GOMEZ-ZUMAQUERO, J.M., TINAHONES, F.J.; CARDONA, F.; SORIGUER, F.; QUEIPO-ORTUÑO, M.I. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. **BMC Medicine**, v. 11, n. 1, p. 46, 2013.

NADKARNI, M.A.; MARTIN, F.E.; JACQUES, N.A.; HUNTER, N. Determination of bacterial load by real-time PCR using a broad-range (universal) probe and primers set. **Microbiology**, v. 148, n. 1, p. 257-266, 2002.

NEVES, C.A.; ALVES, C.H.; ROCHA, N.C.; RUSSI, K.L.; RIZZARDI, K.F.; PARISOTTO, T.M.; GIRARDELLO, R. Antibiotics x Impacted Third Molars Non-Infected: Are you contributing to resistance? **J. Infect. Control**. v. 9, n. 3, p.196-201, 2020.

OBEROI, S.S., CHANDAN, D., SHARMA, G., SRDANA, D. Antibiotics in dental practice: how justified are we. **Int. Dent. J.**, v. 65, n. 1, p. 4-10, 2014.

PALLASCH, T.J., SLOTS, J. Antibiotic prophylaxis and the medically compromised patient. **Periodontol**. 2000, v. 10, p. 107-138, 1996.

PARKS, D.H., CHUVOCHINA, M., WAITE, D.W., RINKE, C., SKARSHEWSKI, A., CHAUMEIL, P.A., HUGENHOLTZ, P. A standardized bacterial taxonomy based on genome phylogeny substantially revises the tree of life. **Nat Biotechnol.**, v. 36, n. 10, p. 996-1004, 2018.

- PELL, G.J., GREGORY, G.T. Impacted mandibular third molars: Classification and modified techniques for removal. **Dent. Digest.**, v. 39, p. 330-338, 1933.
- PELL, G.J., GREGORY, G.T. Report on a ten-year study of a tooth division technique for removal of impacted teeth. **Am. J. Orthod. Oral Surg.**, v. 28, p. 660-666, 1942.
- PETERSON, L.J. Antibiotics prophylaxis against wound infections in oral and maxillofacial surgery. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 48, p. 617-620, 1990.
- PETKAU, A., STUART-EDWARDS, M., STOTHARD, P., VAN DOMSELAAR, G. Interactive microbial genome visualization with G-View. **Bioinformatics.**, v. 26, n. 24, p. 3125-3126, 2010.
- PINTO, D.G., MOCKDECI, H.R., ALMEIDA, L.E., ASSIS, N.M.S.P., VILELA, E.M. Análise da prevalência e correlações por gênero, faixa etária, raça e classificação dos terceiros molares. **HU Rev.**, v. 41, n. 3, p. 155-162, 2015.
- POESCHL, P.W., ECKEL, D., POESCHL, E. Postoperative prophylactic antibiotic treatment in third molar surgery: a necessary? **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 62, p. 3-8, 2004.
- POGREL, M.A. What is the effect of timing of removal on the incidence and severity of complications? **J. Oral Maxillof. Surg.**, v. 70, n. 9, p. 37-40, 2012.
- PRAJAPATI, A., PRAJAPATI, A., SATHAYE, S. Benefits of not Prescribing Prophylactic Antibiotics After Third Molar Surgery. **J. Maxillofac. Oral Surg.**, v. 15, p. 217-220, 2016.
- PROCTOR, D.M., RELMAN, D.A. The landscape ecology and microbiota of the human nose, mouth, and throat. **Cell. Host. Microb.**, v. 21, n. 4, p. 421-432, 2017.
- RAMOS, E., SANTAMARÍA, J., SANTAMARÍA, G., BARBIER, L., ARTEAGOITIA, I. Do systemic antibiotics prevent dry socket and infection after third molar extraction? A systematic review and meta-analysis. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.**, v. 122, n. 4, p. 403-425, 2016.
- REN, Y.F., MALMSTROM, H.S. Effectiveness of antibiotics prophylaxis in third molar surgery: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. **J. Maxillofac. Oral Surg.**, v. 65, n. 10, p. 1909-1921, 2007.
- REY, R.L., BÚA, J.A., CEMBRANOS, J.L.L.C., ROCA, C.M., DÍAZ, S.P., SOLIVA, S.S. Efficacy and safety comparison of two amoxicillin administration schedules after third molar removal. A randomized, double-blind and controlled clinical trial. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.**, v. 15, n. 4, p. 633-638, 2010.
- RIZZARDI, K.F. **Relação entre obesidade, cárie precoce da infância e microbiota**

**bucal/intestinal em pré-escolares.** Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade São Francisco – Bragança Paulista – SP. 2019.

RODRIGUES, W.C., OKAMOTO, R., PELLIZER, E.P., CARRIJO, A.C.N.A., ALMEIDA, R.S., MELO, W.M. Antibiotic prophylaxis for third molar extraction in healthy patients: Current scientific evidence. **Quintessence International**, v. 46, n. 2, p. 1-13, 2015.

RUETSCH, Y.A., BORGEAT. From cocaine to ropivacaine: The history of local anesthetic drugs. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 1, n. 3, p. 175-182, 2001.

SABTU, N., ENOCH, D.A., BROWN, N.M. Antibiotic resistance: what, why, where, when and now. **British Medical Bulletin**, v. 1, p. 1-9, 2015.

SANTOS, J.F., SANTOS, L.C.R., DA SILVEIRA, E.M., MAGESTY, R.A., FLECHA, O.D., FALCI, S.G.M., GONÇALVES, P.F., GALVÃO, E.L. Does the third molar position influence periodontal status and overall condition of patients with acute pericoronitis? A cross-sectional study. **Oral Maxillofac. Surg.**, 2020. Epub ahead of print

SARATHONG, P.; PATTANAPORN, K.; CHEN, Z.; KHONGKHUNTHIAN, S.; LAOHAPENSANG, P.; CHHUN, N.; PATTANAPORN, W.; GAW, H.Y.; LI, Y. Streptococcus mutans and Streptococcus sobrinus colonization and caries experience in 3-and 5-year-old Thai children. **Clinic. Oral Invest.**, v. 19, n. 8, p. 1955-1964, 2015.

SCHWARTZ, A.B., LARSON, E.L. Antibiotic prophylaxis and postoperative complications after tooth extraction and implant placement: a review of the literature. **J. Dent.**, v. 35, n. 12, p. 881-888, 2007.

SEABRA, F.R.G., SEABRA, M.B.G., SEABRA, G.E. Antibiotic prophylaxis in periodontal surgery. **Odontol. Clin. Cientif.**, v. 3, n. 1, p. 11-16, 2004.

SEKHAR, C.H., NARAYANAN, V., BAIG, M.F. Role of antimicrobials in third molar surgery: prospective, double blind, randomized, placebo-controlled clinical study. **British J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 39, n. 2, p. 134-137, 2001.

SIDDIQI, A., MORKEL, J.A., ZAFAR, S. Antibiotic prophylaxis in third molar surgery: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial using split-mouth technique. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 39, p. 107-114, 2010.

SILVA, B.B., MOREIRA, A., BUENO, M.R., TORNERI, A.L., DAS-NEVES, C.A., GIRARDELLO, R., RASALEN, P.L. **Princípios gerais de antibioticoterapia.** In: SILVA, B.B., MOREIRA, DUARTE, D., AMORIM, K.S. **Terapêutica das infecções odontológicas.** Nova Odessa: Napoleão – Quintessence, 2020. p. 18-35.

SILVA, R.H.A., SALES-PERES, A. Odontologia: um breve histórico. **Odontol. Clin. Cientif.**, v. 6, p. 7-11, 2007.

SILVESTRI, A.R., SINGH, I. The unresolved problem of the third molar: would people be better off without it? **J.A.D.A.**, v. 134, n. 4, p. 450-455, 2003

SITTITAVORNWONG, S., WAITE, P.D., HOLMES, J.D., KLAPOW, J. C. The necessity of routine clinic follow-up visits after third molar removal. **J. Oral Maxillof. Surg.**, v. 63, n. 9, p. 1278-1282, 2005.

SORIA, S., ANGULO-BEJARANO, P.I., SHARMA, A. Chapter 5 – Biofilms: Development and molecular interaction of microbiome in the human oral cavity. In: YADAV, M.K., SINGH, B.P. **New and future developments in microbial biotechnology and bioengineering: Microbial biofilms**. Elsevier, 2020. p. 61-75.

SRIDHAR, V., WALI, G.G., SHYLA, H.N. Evaluation of the perioperative use of 0.2% chlorhexidine gluconate for the prevention of alveolar osteitis after the extraction of impacted mandibular third molars: A clinical study. **J. Oral Maxillof. Surg.**, v.10, n. 2, 101-111, 2011.

STEIN, K., FARMER, J., SINGHAL, S., MARRA, F., SUTHERLAND, S., QUIÑONEZ, C. The use and misuse of antibiotics in dentistry. **J.A.D.A.**, v. 149, n. 10, p. 869-884, 2018.

SUKEGAWA, S., YOKOTA, K., KANNO, T., MANABE, Y., SUKEGAWA-TAKAHASHI, Y., MASUI, M., FURUKI, Y. What are the risk factors for postoperative infections of third molar extraction surgery: A retrospective clinical study? **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.**, v. 24, n. 1, p. 123-129, 2019.

SUSARLA, S.M., SHARAF, B., DODSON, T.B. Do Antibiotics Reduce the Frequency of Surgical Site Infections After Impacted Mandibular Third Molar Surgery? **Oral Maxillofac. Surg. Clinic. North Am.**, v. 23, n. 4, p. 541-546, 2011.

TEIXEIRA, D. S., FIGUEIREDO, M. A. Z., CHERUBINI, K., OLIVEIRA, S. D., SALUM, F.G. The topical effect of chlorhexidine and povidone-iodine in the repair of oral wounds. A review. **Stomatologija Baltic Dental Maxillofac J.**, v. 21, p. 35-41, 2019.

TONG, D.C., ROTHWELL, B.R. Antibiotic prophylaxis in dentistry: a review and practice recommendations. **J.A.D.A.**, v. 131, p. 366-374, 2000.

TOPAZIAN, R.G., GOLDBERG, M.H., HUPP, J.R. **Infecções Orais e Maxilofaciais**. 4ª ed. São Paulo: Santos; 2006. 530 p.

UMEDA, M., MINAMIKAWA, T., KOMATSUBARA, H., SHIBUYA, Y., YOKOO, S., KOMORI, T. Necrotizing fasciitis caused by dental infection: A retrospective analysis of 9 cases and a review of the literature. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v. 95, p. 283-290, 2003.

URITSKIY, G.V., DIRUGGIERO, J., TAYLOR, J. MetaWRAP-a flexible pipeline for genome-resolved metagenomic data analysis. **Microbiome**, v. 6, n. 1, p. 158, 2018.

VAN DER LINDEN, W., CLEATON-JONES, P., LOWNIE, M. Diseases and lesions associated with third molars – Review of 1001 cases. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.**, v. 79, n. 2, p. 142-145, 1995.

VLCEK, D., RAZAVI, A., KUTTEN-BERGER, J.J. Antibiotics in third molar surgery – A survey among Swiss dentists. **Swiss Dent. J.**, v. 2014;124, n. 3, p. 294-302, 2014.

WINTER, G.B. **Principles of exodontia as applied to the impacted third molars.** American Medical Books, St. Louis. 1926

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Action Plan on Antimicrobial Resistance.** Disponível em < <https://www.who.int/publications/i/item/global-action-plan-on-antimicrobial-resistance>>. Acesso em 23 de outubro de 2020.

YENGOPAL, V., MICKENAUTSCH, S. Chlorhexidine for the prevention of alveolar osteitis. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 41, n. 10, p. 1253-1264, 2012.

YOSHIDA A.; SUZUKI N.; NAKANO Y.; KAWADA M.; OHO T.; KOGA T. Development of a 5' nuclease-based real-time PCR assay for quantitative detection of cariogenic dental pathogens *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus*. **J. Clin. Microbiol.**, v. 41, n. 9, p. 4438-4441, 2003.

ZANATA, F.B., RICHTER, E.A., PEDROSO, A.R.S., RÖSING, K. Conduas clínicas na utilização de antibióticos em exodontias. **RGO Ver. Gaucha Odontol.**, v. 59, p. 2, 171-177, 2011.

ZARCO, M., VESS, T., GINSBURG, G. The oral microbiome in health and disease and the potential impact on personalized dental medicine. **Oral Diseases**, v. 18, n. 2, p. 109-120, 2011.

ZAURA, E., BRANDT, B.W., TEIXEIRA DE MATTOS M.J. Same exposure but two radically different responses to antibiotics: Resilience of the salivary microbiome versus long-term microbial shifts in feces. **MBio**. v. 6, n. 6, p. 1-11, 2015.

**ANEXOS**

**Anexo I** – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**Anexo II** – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

**Anexo III** – Artigo de revisão de literatura aceito para publicação no Journal of Infection Control.  
v. 9, n. 3, 2020.

**Anexo IV** – Abstract submetido ao 31st European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID), Viena, Áustria.

**Anexo I - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (1ª via)**

AVALIAÇÃO DA MICROBIOTA BUCAL DE PACIENTES SUBMETIDOS A CIRURGA DE  
EXTRAÇÃO DE TERCEIROS MOLARES INFERIORES INCLUSOS, ANTES E APÓS O  
PROCEDIMENTO

Eu, \_\_\_\_\_, RG: \_\_\_\_\_, abaixo assinado, dou meu consentimento livre e esclarecido para participar como voluntário do projeto de pesquisa supra-citado, sob a responsabilidade do(s) pesquisador(es) Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Raquel Girardello e de Carlos Augusto das Neves do Curso de Mestrado em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco.

Assinando este Termo de Consentimento estou ciente de que:

1. O objetivo da pesquisa é verificar a alteração da microbiota bucal (flora bacteriana) após o uso de antibióticos, neste caso, Amoxicilina 875 mg.
2. Durante o estudo será realizada a coleta 04 (quatro) amostras de saliva com uso de um tipo de Cotonete que fará a coleta na região (gengiva) dos terceiros molares inferiores (dentes do siso) do lado que será realizada a extração, e não ocasionarão dor ou desconforto algum.
3. Não será realizado nenhum procedimento diferente do protocolo utilizado para extrações de terceiros molares (dentes do siso), portanto, não haverá mudança no tratamento proposto, pois apenas será coletada as referidas amostras de saliva;
4. As coletas das amostras deste projeto de pesquisa não ocasionarão dor e/ou desconforto antes, durante e depois da cirurgia, não havendo nem necessidade de uso de medicamento para fins do projeto.
5. Obtive todas as informações necessárias para poder decidir conscientemente sobre a minha participação na referida pesquisa;
6. A resposta a este (s) instrumento(s)/ procedimento(s) não causam riscos conhecidos à minha saúde física e mental, não sendo provável, também, que causem emocional;
7. Estou livre para interromper a qualquer momento minha participação na pesquisa, o que não me causará nenhum prejuízo;
8. Meus dados pessoais serão mantidos em sigilo e os resultados gerais obtidos na pesquisa serão utilizados apenas para alcançar os objetivos do trabalho, expostos acima, incluída sua publicação na literatura científica especializada;
9. Poderei contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade São Francisco para apresentar recursos ou reclamações em relação à pesquisa pelo telefone: (11) 2454-8981;
10. Poderei entrar em contato com o responsável pelo estudo, Prof. Carlos Neves, sempre que julgar necessário pelos telefones: (11) 4032-3389 ou (11) 97157-7799;
11. Este Termo de Consentimento é feito em duas vias, sendo que uma permanecerá em meu poder e outra com o pesquisador responsável.

Bragança Paulista, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_\_

Assinatura do Sujeito de Pesquisa ou Responsável: \_\_\_\_\_

Assinatura do Pesquisador Responsável: \_\_\_\_\_

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO (2ª via)**

AValiação da Microbiota Bucal de Pacientes submetidos a Cirurgia de  
Extração de Terceiros Molares Inferiores Inclusos, Antes e Após o  
PROCEDIMENTO

Eu, \_\_\_\_\_, RG: \_\_\_\_\_, abaixo assinado, dou meu consentimento livre e esclarecido para participar como voluntário do projeto de pesquisa supra-citado, sob a responsabilidade do(s) pesquisador(es) Profª Drª Raquel Girardello e de Carlos Augusto das Neves do Curso de Mestrado em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco.

Assinando este Termo de Consentimento estou ciente de que:

1. O objetivo da pesquisa é verificar a alteração da microbiota bucal (flora bacteriana) após o uso de antibióticos, neste caso, Amoxicilina 875 mg.
2. Durante o estudo será realizada a coleta 04 (quatro) amostras de saliva com uso de um tipo de Cotonete que fará a coleta na região (gengiva) dos terceiros molares inferiores (dentes do siso) do lado que será realizada a extração, e não ocasionarão dor ou desconforto algum.
3. Não será realizado nenhum procedimento diferente do protocolo utilizado para extrações de terceiros molares (dentes do siso), portanto, não haverá mudança no tratamento proposto, pois apenas será coletada as referidas amostras de saliva;
4. As coletas das amostras deste projeto de pesquisa não ocasionarão dor e/ou desconforto antes, durante e depois da cirurgia, não havendo nem necessidade de uso de medicamento para fins do projeto.
5. Obtive todas as informações necessárias para poder decidir conscientemente sobre a minha participação na referida pesquisa;
6. A resposta a este (s) instrumento(s)/ procedimento(s) não causam riscos conhecidos à minha saúde física e mental, não sendo provável, também, que causem emocional;
7. Estou livre para interromper a qualquer momento minha participação na pesquisa, o que não me causará nenhum prejuízo;
8. Meus dados pessoais serão mantidos em sigilo e os resultados gerais obtidos na pesquisa serão utilizados apenas para alcançar os objetivos do trabalho, expostos acima, incluída sua publicação na literatura científica especializada;
9. Poderei contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade São Francisco para apresentar recursos ou reclamações em relação à pesquisa pelo telefone: (11) 2454-8981;
10. Poderei entrar em contato com o responsável pelo estudo, Prof. Carlos Neves, sempre que julgar necessário pelos telefones: (11) 4032-3389 ou (11) 97157-7799;
11. Este Termo de Consentimento é feito em duas vias, sendo que uma permanecerá em meu poder e outra com o pesquisador responsável.

Bragança Paulista, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_\_

Assinatura do Sujeito de Pesquisa ou Responsável: \_\_\_\_\_

Assinatura do Pesquisador Responsável: \_\_\_\_\_

## Anexo II



### UNIVERSIDADE SÃO FRANCISCO-SP

#### **PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

#### **DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação do microbioma bacteriano bucal de indivíduos saudáveis antes e após a exodontia de terceiros molares inferiores inclusos **Pesquisador:** Carlos Augusto das Neves

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 10490719.4.0000.5514

**Instituição Proponente:** Universidade São Francisco-SP **Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### **DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.543.804

**Apresentação do Projeto:** A presente proposta versa sobre avaliação do microbioma bacteriano bucal de indivíduos saudáveis antes e após a exodontia de terceiros molares inferiores inclusos. A extração de terceiros molares é um procedimento comum na odontologia devido a diversos fatores e sintomatologias. A grande quantidade de procedimentos cirúrgicos, leva a uma considerável parcela de complicações no período pós-operatório. Uma das principais complicações está nas mais variadas formas de infecções, o que induz os cirurgiões dentistas a utilizar antimicrobianos profilaticamente e de forma empírica com o intuito de reduzir essas infecções. De acordo com a literatura atual, somente a prescrição de antibióticos, estatisticamente, não interfere na diminuição destas complicações, mas mesmo assim, a medicação com antibióticos continua a ser utilizada, de forma rotineira e indiscriminada. Este estudo tem por objetivo uma avaliação da microbiota bucal de um grupo de indivíduos que serão submetidos à extração de terceiros molares inclusos sem sintomatologia prévia, para a caracterização das alterações na microbiota bucal, causada pela medicação e pelo procedimento. Serão coletadas quatro amostras de swab bucal de 20 indivíduos, antes (2 amostras) e após (2 amostras) o procedimento e sequenciadas utilizando o protocolo 16S Illumina. As sequências serão analisadas com auxílio de ferramentas de bioinformática para a determinação da constituição da microbiota ao longo do procedimento.

**Endereço:** Av. São Francisco de Assis, 218, sala 35, prédio central **Bairro:** Cidade Universitária **UF:** SP **Município:** **Telefone:** (11)2454-8981  
**CEP:** 12.916-900 BRAGANCA PAULISTA **E-mail:** comiteetica@usf.edu.br



## UNIVERSIDADE SÃO FRANCISCO-SP

Continuação do Parecer: 3.543.804

**Objetivo da Pesquisa:** Avaliar o efeito do uso de amoxicilina em um período de 7 (sete) dias, na mudança do perfil da microbiota bucal em pacientes submetidos a cirurgia de extração de terceiros molares inferiores inclusos, que não apresentem sinais e/ou sintomas de infecções.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:** De acordo com proponente, Riscos: nenhum risco, pois não será alterado em nenhum momento o protocolo cirúrgico/medicamentoso, Benefícios: Isto posto, a nossa proposta é buscar evidências que o uso de antibioticoterapia profilática utilizada neste estudo, seria capaz de promover ou não a seleção de patógenos resistentes a antibióticos e/ou patógenos mais virulentos, que poderiam causar uma infecção grave em um segundo momento.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:** As amostras serão coletadas em Eswab (Copan), na região de linha oblíqua da mandíbula, local onde é realizada a incisão muco-periostal, preconizada por Ward (Bhargava et al., 2018) para acesso aos terceiros molares inferiores inclusos. Serão selecionados para o estudo 20 pacientes com diagnóstico de terceiros molares inferiores inclusos, sem sinais e sintomas clínicos de infecções prévias no período de pelo menos seis meses anteriores ao estudo. Os critérios de inclusão são os seguintes: ausência de infecção prévia, seja ela local – pericoronarite – ou infecção sistêmica, ao qual foi necessário uso de qualquer tipo de antibiótico nos últimos seis meses; dentes terceiros molares inclusos – segundo sugerido por Pell & Gregori, 1933 – ou seja, sem comunicações com a cavidade bucal; paciente com idade entre 18 e 30 anos; ambos os gêneros. Serão coletadas quatro amostras de cada paciente, sendo a primeira coleta no momento da consulta inicial do paciente que irá se submeter a cirurgia para extração dos terceiros molares inferiores, sendo esta, considerada amostra controle. Na primeira consulta, o paciente será instruído a realizar bochechos com solução de clorexidina a 0,12%, três vezes ao dia, iniciando três dias antes do procedimento cirúrgico. No dia da cirurgia, o paciente receberá uma dose de amoxicilina 875 mg – 1 comprimido via oral uma hora antes da cirurgia. Neste dia, será coletada uma amostra, antes da administração do antibiótico, onde os pacientes estarão somente sob a influência da clorexidina. Após a cirurgia, os pacientes farão uso de amoxicilina por 7 (sete) dias. A terceira e quarta amostras serão coletadas com 07 (sete) dias e 28 (vinte e oito) dias após a cirurgia, respectivamente. Durante o período do estudo será mantido o protocolo padrão de administração de antissépticos e antibióticos, além disso, não será realizado nenhum procedimento invasivo, que não sejam os pré-estabelecidos nos protocolos para a

**Endereço:** Av. São Francisco de Assis, 218, sala 35, prédio central **Bairro:** Cidade Universitária **UF:** SP **Município:** **Telefone:** (11)2454-8981 **CEP:** 12.916-900 BRAGANCA PAULISTA **E-mail:** comiteetica@usf.edu.br

Página 02 de 04



## UNIVERSIDADE SÃO FRANCISCO-SP

Continuação do Parecer: 3.543.804

cirurgia. A coleta de Eswab bucal trata-se de procedimento não invasivo que não acarretará danos a integridade física dos pacientes, tampouco alterações ou prejuízos no seu tratamento. Todos os pacientes deverão assinar o termo de consentimento livre e esclarecido para a participação deste estudo 4.3 Extração de DNA. A extração de DNA será realizada a partir de 1 mL do conteúdo do e-swab, utilizando o QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen), de acordo com as recomendações do fabricante. O DNA será imediatamente armazenado a -20°C até sua utilização. 4.4 Sequenciamento dos microbiomas. O sequenciamento dos microbiomas será realizado utilizando o protocolo 16S Metagenomic Sequencing Library (Illumina, San Diego, EUA). As bibliotecas de 16S serão sequenciadas em MiSeq (Illumina, San Diego, EUA), utilizando o MiSeq® Reagent Kit v3 (600 cycle; Illumina, San Diego, EUA).

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:** Termos apresentados adequadamente. Todas as solicitações feitas pelo CEP foram acatadas nesta versão.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:** Não foram observados óbices éticos.

**Considerações Finais a critério do CEP:** APÓS DISCUSSÃO EM REUNIÃO DO DIA 29/08/2019, O COLEGIADO DELIBEROU PELA APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISAS. APÓS A CONCLUSÃO DO PROJETO É OBRIGATÓRIO O ENVIO DO RELATÓRIO FINAL PARA ENCERRAMENTO DO PROJETO.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento  | Arquivo                                       | Postagem               | Autor                    | Situação |
|---|---|------------------------|--------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1288205.pdf | 13/08/2019<br>16:38:56 |                          | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_final.pdf                                | 13/08/2019<br>16:38:39 | Carlos Augusto das Neves | Aceito   |
| Cronograma  | cronograma.docx                               | 13/08/2019<br>16:38:13 | Carlos Augusto das Neves | Aceito   |
| Folha de Rosto  | folha_de_rosto.pdf                            | 28/05/2019<br>13:54:13 | Carlos Augusto das Neves | Aceito   |
| Outros  | curriculocarlosneves.pdf                      | 28/03/2019<br>11:00:27 | Carlos Augusto das Neves | Aceito   |
| Declaração de   | coleta.pdf                                    | 28/03/2019             | Carlos Augusto das       | Aceito   |

**Endereço:** Av. São Francisco de Assis, 218, sala 35, prédio central **Bairro:** Cidade Universitária **UF:** SP **Município:** **Telefone:** (11)2454-8981  
**CEP:** 12.916-900 BRAGANCA PAULISTA **E-mail:** comiteetica@usf.edu.br



## UNIVERSIDADE SÃO FRANCISCO-SP

Continuação do Parecer: 3.543.804

**Situação do Parecer:** Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:** Não

|   |                                    |                        |                             |        |
|---|------------------------------------|------------------------|-----------------------------|--------|
| Instituição e Infraestrutura              | coleta.pdf                         | 11:00:05               | Neves                       | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_mestrado_Carlos_Neves.docx | 24/01/2019<br>11:35:41 | Carlos Augusto das<br>Neves | Aceito |

BRAGANCA PAULISTA, 30 de Agosto de 2019

**Assinado por:**

**Mário Angelo Claudino (Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. São Francisco de Assis, 218, sala 35, prédio central **Bairro:** Cidade Universitária **UF:** SP **Município:** **Telefone:** (11)2454-8981  
**CEP:** 12.916-900 BRAGANCA PAULISTA **E-mail:** comiteetica@usf.edu.br

Página 04 de 04

**Anexo III** - Artigo de revisão de literatura publicado no Journal of Infection Control. v. 9, n. 3, p. 196-201, 2020.

## ARTIGO DE REVISÃO

## Antibióticos e Terceiros Molares Inclusos Não Infectados: você está contribuindo para a resistência?

### *Uninfected Antibiotics and Third Molars: Are You Contributing to Resistance?*

### *Antibióticos no infectados y terceros molares: ¿está contribuyendo a la resistencia?*

Carlos Augusto das Neves,<sup>1</sup> Carlos Henrique Alves,<sup>1</sup> Natália Conceição Rocha,<sup>1</sup> Karolayne Larissa Russi,<sup>1</sup> Karina Ferreira Rizzardi,<sup>1</sup> Thais Manzano Parisotto,<sup>1</sup> Raquel Girardello.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Microbiologia Molecular e Clínica, Programa de Pós-Graduação stricto sensu em Ciências da Saúde, Universidade São Francisco, Bragança Paulista, SP, Brazil.

Recebido em: 23/10/2020

Aceito em: 03/12/2020

Disponível online: 03/12/2020

Autor correspondente:

Raquel Girardello

raquel.girardello@usf.edu.br

## RESUMO

**Introdução:** Resistência aos antibióticos é um grande problema em todo o mundo, comprometendo a nossa capacidade em controlar infecções. Dentistas são responsáveis por significativas taxas de prescrição de antibióticos. **Desenvolvimento:** Os protocolos utilizados por dentistas ainda são controversos na literatura e na prática clínica. Não existe consenso na literatura quanto à necessidade de uso de antibióticos em cirurgias de terceiros molares inclusos, em pacientes sem infecção prévia. Devido à resistência aos antibióticos, o estabelecimento de protocolos seguros e baseados em informações clínico-científicas são extremamente importantes. **Conclusão:** Neste artigo foi realizada uma revisão de literatura sobre o uso profilático de antibióticos em pacientes sem processo infeccioso, durante a remoção de terceiros molares inclusos e a possibilidade de levar a seleção de cepas resistentes a partir da disbiose causada na microbiota bucal.

**Palavras-Chave:** Terceiro molar incluso; Microbiota bucal; Resistência aos antibióticos; Antibioticoterapia profilática

## ABSTRACT

**Introduction:** Resistance to antibiotics is a major problem worldwide, compromising our ability to control infections. Dentists are responsible for significant antibiotic prescription rates. **Development:** The protocols used by dentists are still controversial in the literature and in clinical practice. There is no consensus in the literature regarding the need to use antibiotics in surgeries for third molars, in patients without previous infection. Due to resistance to antibiotics, the establishment of safe protocols based on clinical and scientific information is extremely important. **Conclusion:** In this article, a literature review was conducted on the prophylactic use of antibiotics in patients without an infectious process, during the removal of included third molars and the possibility of taking the selection of resistant strains from the dysbiosis caused in the oral microbiota.

**Keywords:** Third molar included; Oral microbiota; Antibiotic resistance; Prophylactic antibiotic therapy

## RESUMEN

**Introducción:** La resistencia a los antibióticos es un problema importante en todo el mundo, que compromete nuestra capacidad para controlar las infecciones. Los dentistas son responsables de las importantes tasas de prescripción de antibióticos. **Desarrollo:** Los protocolos utilizados por los odontólogos siguen siendo controvertidos en la literatura y en la práctica clínica. No existe consenso en la literatura sobre la necesidad de utilizar antibióticos en cirugías de terceros molares, en pacientes sin infección previa. Debido a la resistencia a los antibióticos, el establecimiento de protocolos seguros basados en información clínica y científica es de suma importancia. **Conclusión:** En este artículo se realizó una revisión de la literatura sobre el uso profiláctico de antibióticos en pacientes sin proceso infeccioso, durante la remoción de terceros molares incluidos y la posibilidad de tomar la selección de cepas resistentes de la disbiosis causada en la microbiota oral.

**Palabras clave:** Tercer molar incluido; Microbiota oral; Resistencia antibiótica; Terapia profiláctica con antibióticos

## INTRODUÇÃO

Terceiros molares inclusos são aqueles elementos dentários que não foram erupcionados e, semi-inclusos, aqueles que estão parcialmente erupcionados para a cavidade bucal, dentro do período esperado que é até os 25 anos. Como são os últimos elementos dentários a completar sua formação e, cronologicamente, os últimos a erupcionar para a cavidade bucal, os terceiros molares são mais susceptíveis a perder espaço na arcada dentária. Associado a isso, devido ao espaço reduzido, os terceiros molares podem não estar aptos a romper a densa barreira óssea, ou ultrapassar os tecidos fibro-mucóides.<sup>1</sup> De acordo com Silvestri & Singh<sup>2</sup>, aproximadamente 65% dos indivíduos saudáveis apresentam terceiros molares inclusos, mal posicionados ou com dificuldade de higienização, apresentando pouca função e alta taxa de doenças associadas. Winter, em 1926, classificou os terceiros molares de acordo com a posição em relação ao segundo molar. Em 1933, Pell & Gregory propuseram a classificação, muito utilizada até hoje, que relaciona a posição dos terceiros molares com o plano oclusal e a borda anterior do ramo mandibular.<sup>2</sup> Ambas as classificações estão ilustradas na figura 1.

A extração de terceiros molares é prática rotineira na odontologia, especialmente para os cirurgiões bucomaxilofaciais, no entanto, extrações de terceiros molares inferiores podem ser extremamente complicadas, dependendo do grau de implicação e inclusão. A literatura atual estabelece duas escalas preditivas para o grau de dificuldade da cirurgia de terceiros molares, uma escala chamada Pederson, baseada em evidências radiográficas da posição anatômica dos terceiros molares e, outra escala, denominada Parant, baseada nas manobras operatórias necessárias. Infelizmente, nenhuma das duas escalas são completamente precisas. As complicações trans e pós-operatórias mais comuns são: dor e edema; limitação da abertura da boca (trismo); alveolite e, mais raramente, sangramento; parestesia dos nervos alveolares inferior, lingual e bucal; fraturas ósseas; e infecções como abscessos e celulite infecciosa.<sup>3</sup>

## MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão crítica de literatura que discute sobre a falta de padronização nos protocolos para uso de antibioticoterapia em pacientes saudáveis, submetidos

à extração de terceiros molares inclusos, sem a presença de infecção prévia e seu papel na promoção de resistência aos antibióticos. Foi realizada a busca de artigos publicados nos bancos de dados do PubMed e Scielo, usando os seguintes termos: terceiros molares inclusos (impacted third molars), antibioticoterapia profilática (prophylactic antibiotic therapy), disbiose (dysbiosis), microbiota bucal (oral microbiota) e resistência aos antibióticos (antibiotic resistance).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Procedimentos e terapia

Os protocolos para extração de terceiros molares normalmente incluem uma etapa pré-operatória de uso profilático de antissépticos e antibióticos, com o intuito de reduzir a carga bacteriana local e prevenir complicações pós-operatórias.<sup>4</sup> Entretanto, alguns autores concordam que, para se estabelecer um tratamento profilático com uso de antibióticos, deveria haver um risco significativo para o desenvolvimento de uma infecção, levando em conta o grau de severidade do procedimento, o que não é comum em cirurgias para extração de terceiros molares.<sup>5</sup>

Diferentes protocolos de profilaxia antimicrobiana foram encontrados na literatura, entre eles, os mais citados são: a) antibiótico em dose única, pré-operatória, usualmente uma dose de ataque, uma hora antes do procedimento cirúrgico; b) antibiótico em múltiplas doses, no período pré-operatório; ou c) usando ambos protocolos acima, concomitantemente.<sup>4</sup>

Os antibióticos mais utilizados são os beta-lactâmicos amoxicilina e amoxicilina com ácido clavulânico, para obter uma maior cobertura, incluindo bactérias produtoras de enzimas beta-lactamases.<sup>6</sup> Vlcek et al.<sup>7</sup>, relatam outros protocolos também utilizados por dentistas, que incluem clindamicina, azitromicina, cefalosporinas e metronidazol. Alguns estudos citam o uso pré-operatório de enxaguantes bucais com antissépticos, principalmente clorexidina 0,12%, levando em conta a mesma proposta de redução do número de bactérias na cavidade bucal, independente do risco de infecções cirúrgicas.<sup>8</sup>

Não existe consenso na literatura em relação ao melhor método profilático, nem ao menos quanto à real necessidade do seu uso em cirurgias de extração de terceiros molares, já que não se trata de um procedimento com alto grau de severidade. Alguns estudos ainda sugerem que não existe benefício algum na prevenção esperada de infecções pós-operatórias.<sup>9</sup> Por outro lado, alguns profissionais acreditam quando se inicia um ato cirúrgico intrabucal, ocorre uma quebra das defesas locais da mucosa e dos tecidos mais profundos. Então, microrganismos encontram um tecido insuficientemente protegido, fato que poderia favorecer a colonização por bactérias patogênicas na ferida cirúrgica, contribuindo para a instalação de um processo infeccioso no período pós-operatório. Essas infecções pós-operatórias podem variar desde uma alveolite pós-cirúrgica, até um abscesso em grandes proporções, de origem dentária. Essas complicações atraem grande atenção dos cirurgiões dentistas, já que a literatura mostra que infecções de origem bucal podem resultar em infecções mais graves como, celulites infecciosas, facite necrotizante e Angina de Ludwig.<sup>10</sup>

Com o intuito de entender a necessidade de profilaxia antimicrobiana, Izuquiza et al.<sup>11</sup> compararam um hospital com um protocolo que incluía o uso profilático de amoxicilina, com outro, no qual o antibiótico não era utilizado e observaram que não houve diferença significativa na incidência de infecção. Esses autores concluíram que a administração rotineira de antibióticos em pacientes saudáveis e sem fatores de risco para infecção, submetidos a extração de terceiros molares é uma prática comum e não existe justificativa para isso. Além disso,

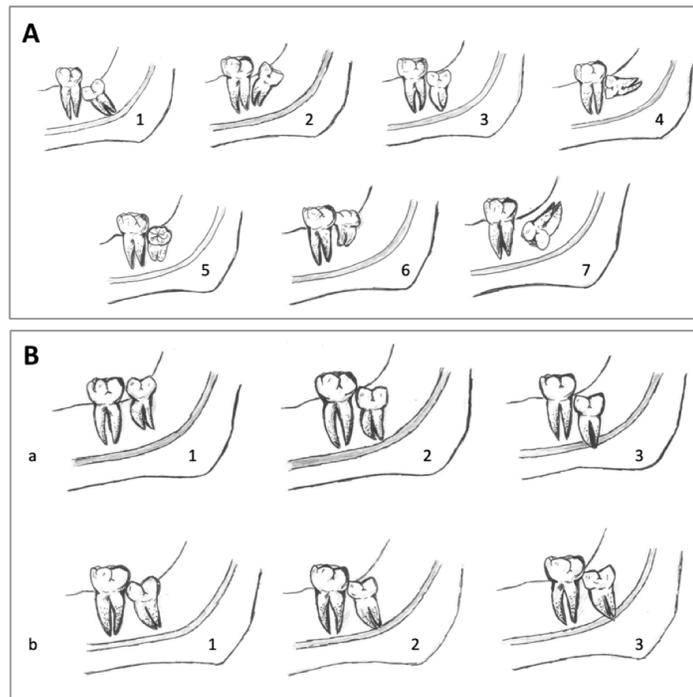
de acordo com Iguchi et al.<sup>12</sup> a administração pré-operatória de cefazolina durante a extração de terceiros molares tem efeito similar na prevenção de infecções do que a administração de piperacilina. Esses autores chamam atenção para o fato de que a escolha do antimicrobiano deve ser feita com cuidado para evitar o uso indiscriminado de antibióticos de amplo espectro, reduzindo tanto o custo financeiro quanto o surgimento de resistência a antibióticos de uso em infecções graves. Por outro lado, um estudo de Menon et al.<sup>9</sup>, concluiu que a microbiota salivar é resiliente às alterações causadas por regimes de amoxicilina em baixas doses, no entanto, os autores afirmam que mais estudos avaliando o efeito de regimes de doses mais altas de amoxicilina, usados rotineiramente em bactérias Gram negativas, e a busca de genes de resistência a antibióticos são necessários.

Por essa razão, discussões em torno da padronização de um regime terapêutico apropriado, para reduzir e controlar os sinais e sintomas de inflamação causadas pelo procedimento cirúrgico, como edema, dor, bem como possíveis infecções, deve ser buscada entre os profissionais clínicos e pesquisadores. Além disso, é importante ressaltar que o problema causado por bactérias patogênicas e a seleção de bactérias resistentes não está restrito ao ambiente hospitalar, então, essa discussão deve levar em conta profissionais que fazem uso de protocolos profiláticos em ambiente ambulatorial também.<sup>6</sup>

#### Seleção de Resistência aos Antibióticos na Microbiota Bucal

Resistência aos antibióticos tem se tornado um problema global de saúde pública de prioridade, limitando significativamente as opções terapêuticas para pacientes com infecções graves. Em 2015, a Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou um plano global de ação em resistência aos antimicrobianos.<sup>13</sup> O plano global responsabiliza a sociedade como um todo para a prevenção da disseminação de resistência, incluindo todos os profissionais que prescrevem antibióticos. Antibióticos eficazes são necessários para medidas preventivas e curativas, protegendo os pacientes de infecções potencialmente fatais e garantindo que os procedimentos cirúrgicos possam ser realizados com baixo risco. Entretanto, o uso exacerbado desses agentes no tratamento e prevenção de infecções em humanos e animais constitui um risco para a perda da sua atividade. Estima-se que os profissionais dentistas são responsáveis por, aproximadamente, 10% de todo antibiótico prescrito.<sup>6</sup>

Diversos mecanismos de resistência são responsáveis por causar falhas terapêuticas, mas três deles são os mais importantes, quando falamos de resistência aos beta-lactâmicos, que constitui a principal escolha terapêutica pelos dentistas: produção de enzimas beta-lactamases adquiridas; hiperexpressão de bombas de efluxo; redução da permeabilidade celular e alteração de sítio alvo do antimicrobiano.<sup>14</sup>



**Figura 1. A. Classificação de terceiros molares inclusos, de acordo com Winter (1926):** 1) Mesioangular; 2) Distoangular; 3) Vertical; 4) Horizontal; 5) Vestibulo-angular; 6) Linguo-angular; 7) Invertido. **B. Classificação de terceiros molares inclusos de acordo com Pell e Gregory (1933):** a) de acordo com a profundidade da inclusão: 1) o plano oclusal do dente incluído está no mesmo nível que o plano oclusal do segundo molar; 2) o plano oclusal do dente incluído está entre o plano oclusal e a linha cervical do segundo molar; 3) o dente incluído está abaixo da linha cervical do segundo molar. b) de acordo com a relação com o ramo mandibular: 1) existe espaço suficiente entre o ramo e a parte distal do segundo molar para a acomodação do diâmetro mesiodistal do terceiro molar; 2) o espaço entre a parte distal do segundo molar e o ramo é menor que o diâmetro mesiodistal do terceiro molar; 3) todo ou a maioria do terceiro molar está no ramo da mandíbula.

A produção de enzimas beta-lactamases é um dos mecanismos com maior impacto na clínica, devido sua maior capacidade de disseminação, por meio de elementos móveis denominados plasmídeos. Cepas originalmente sensíveis tornam-se resistentes quando adquirem genes que codificam essas enzimas, por meio da aquisição dos plasmídeos. Os plasmídeos são transmitidos entre bactérias, incluindo a transmissão entre diferentes espécies. As enzimas beta-lactamases agem hidrolizando o anel beta-lactâmico, por meio da quebra do grupamento amida, o que promove perda da habilidade em inibir a síntese da parede celular bacteriana. Outro mecanismo importante são os sistemas de bombas de efluxo, que podem ser hiperexpressos quando a bactéria é exposta aos agentes antimicrobianos. Dessa forma, as bactérias tornam-se capazes de eliminar o antibiótico para fora da célula bacteriana. Esse mecanismo é particularmente importante, principalmente associado à produção de enzimas, aumentando o grau de resistência. Associado a esses mecanismos, a redução da permeabilidade da parede celular pode aumentar significativamente o grau de resistência bacteriana, por meio da perda ou redução da expressão de proteínas de membrana externa, denominadas porinas. Porinas são canais específicos pelos quais os antibióticos são capazes de entrar na célula bacteriana. A redução de sua expressão impede a entrada dos antibióticos, reduzindo sua concentração, levando à resistência. Outro mecanismo encontrado em bactérias Gram-positivas é a alteração de PBP (Penicillin Binding Proteins), que são as proteínas de ligação dos antibióticos beta-lactâmicos. Essa alteração impede a interação entre a bactéria e o antibiótico, levando à resistência (Figura 2). Não são encontrados na literatura estudos microbiológicos que visam a detecção de mecanismos de resistência em pacientes submetidos a tratamentos odontológicos, o que poderia ajudar a esclarecer o papel do dentista no cenário atual de resistência que estamos vivendo.

De acordo com Prajapati et al.<sup>15</sup>, não há justificativa para profilaxia antibiótica de rotina para cirurgia de terceiro molar, pois é o processo inflamatório que desempenha um papel de fator de risco após a extração cirúrgica, e pode ser facilmente controlado por um bom regime antiinflamatório, ao invés de antibiótico profilático. Isirdia-Espinoza et al.<sup>16</sup>, sugerem que em indivíduos saudáveis, seu sistema imune pode erradicar uma possibilidade de infecção, sem a necessidade de terapia antimicrobiana.

Apesar disso, um estudo de Deniz-Sungur et al.<sup>17</sup> encontrou que 40% dos dentistas usam antibióticos com a proposta de profilaxia.

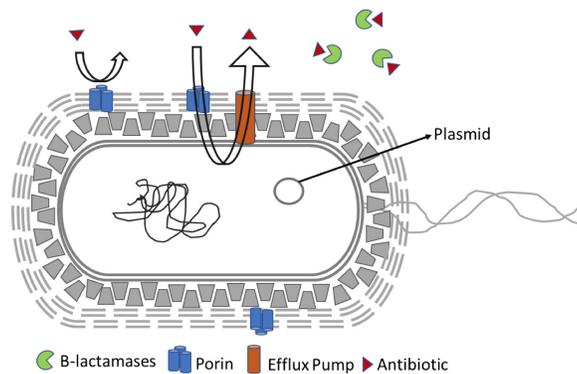
É importante ressaltar que cirurgias para extração de terceiros molares que apresentem infecções agudas ou crônicas como pericoronarites, o uso de antibióticos não é um tópico a

ser discutido, pois está muito bem entendido na literatura, há muito tempo.<sup>6</sup> Aragon-Martinez et al.<sup>18</sup> apresentam uma forte opinião de que não existem evidências científicas suficientes que comprovem os benefícios do uso profilático com amoxicilina, em cirurgias de terceiros molares em pacientes saudáveis. Pelo contrário, esses autores alertam para o efeito prejudicial desse uso, já que a exposição ao antibiótico leva a uma disbiose na microbiota bucal e potencial seleção de patógenos resistentes, incluindo leveduras, para as quais o antibiótico não tem atividade.

O uso de antibióticos profilaticamente tem recebido mais atenção recentemente, devido aos estudos que tem mostrado, cada vez mais, a importância das microbiotas corpóreas para o equilíbrio e homeostase do organismo. De acordo com alguns pesquisadores, o uso de antibióticos sem a presença de processos infecciosos pode, além de induzir a emergência de resistência aos antibióticos, levar à seleção de microrganismos patogênicos, que podem ser em um segundo momento, agentes de infecções mais graves. A microbiota bucal exposta frequentemente a substâncias antimicrobianas, incluindo antibióticos e antissépticos bucais, pode se tornar um reservatório de genes de resistência, devido à pressão seletiva exercida (Figura 3).<sup>9,10</sup>

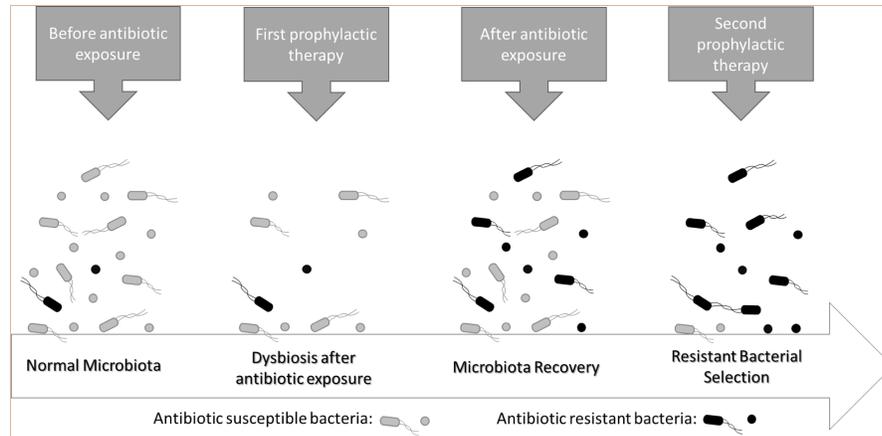
A microbiota bucal é composta por, aproximadamente, 200 diferentes espécies microbianas, dentre as quais, algumas são mais comumente associadas com doenças, como *Streptococcus* do grupo Viridans, *Treponema* spp., *Prevotella* spp. e *Fusobacterium* spp. As diferentes espécies bacterianas são distribuídas de forma heterogênea na cavidade bucal, de acordo com suas necessidades fisiológicas, como a presença de nutrientes e oxigênio e de acordo com a capacidade de produção de fatores de virulência como fímbrias, adesinas e biofilme. Nas porções mais profundas da cavidade bucal são encontrados microrganismos que apresentam metabolismo anaeróbico, enquanto nas superfícies dos dentes, bochechas e língua, são encontradas bactérias com metabolismo aeróbico. Essas bactérias são responsáveis pela produção de biofilme que, em um segundo momento, poderão abrigar microrganismos patogênicos.<sup>18</sup>

É importante ressaltar que a disbiose causada pelo uso de agentes antimicrobianos pode fazer com que microrganismos da cavidade bucal desenvolvam, não somente infecções locais, mas também possam translocar para outros sítios corpóreos, causando sérias infecções. Casos de endocardite causada por microrganismos anaeróbicos originados da cavidade bucal são comuns. Além disso, pneumonias em pacientes intubados causam altas taxas de mortalidade devido à aspiração de microrganismos da cavidade bucal. Casos de meningite também têm sido descritos, sendo causados por microrganismos que foram selecionados em uso de antibióticos em procedimentos prévios na boca.<sup>19,20</sup>



**Figura 2.** Mecanismos de resistência aos antibióticos relacionados com antibióticos da classe dos beta-lactâmicos. A produção de enzimas beta-lactamases é o principal mecanismo usado pela bactéria, que hidrolisa os antibióticos. Esse mecanismo é associado a genes localizados em plasmídeos. A redução da permeabilidade da parede celular, pela redução ou perda de porinas e hiperexpressão de bombas de efluxo são também descritos como mecanismos de resistência. Modificações em PBPs são associadas com resistência aos beta-lactâmicos em Gram-positivos.

ANTIBIÓTICOS E TERCEIROS MOLARES INCLUSOS NÃO INFECTADOS: VOCÊ ESTÁ CONTRIBUINDO PARA A RESISTÊNCIA?  
 Carlos A. das Neves, Carlos H. Alves, Natália C. Rocha, Karolayne L. Russi, Karina F. Rizzardi, Thais M. Parisotto, Raquel Girardello.



**Figura 3.** Disbiose na microbiota da cavidade bucal e a seleção de bactérias resistentes após uso profilático de agentes antimicrobianos.

## CONCLUSÕES

A falta de consenso entre os cirurgiões dentistas em relação ao uso de profilaxia e tratamento com antibióticos e antissépticos mostram a necessidade a uma certa urgência na padronização de protocolos bem estabelecidos e baseados em achados científicos, que sejam seguros para cirurgias de terceiros molares, sem histórico de infecção prévia. É necessário avaliar a possibilidade da não se utilizar esses agentes em pacientes saudáveis, com o intuito de prevenir a disbiose na microbiota bucal e consequente seleção de microrganismos patogênicos e cepas bacterianas resistentes, o que pode ser um facilitador para translocação bacteriana e causa de infecções sistêmicas graves. Sem um consenso entre os profissionais e um plano de ação em escala global, estamos migrando para um cenário de era pré-antibiótica, em que infecções simples podem levar, cada vez mais, a altas taxas de mortalidade. A discussão entre cirurgiões dentistas em relação ao uso profilático de antimicrobianos é parte importante dessas ações necessárias para prevenir a disseminação de resistência. Por fim, mais estudos microbiológicos com o intuito de detectar resistência aos antibióticos em pacientes sob tratamento dentário são necessários, para determinar o papel da profilaxia na seleção e indução de resistência aos antibióticos.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

## AGRADECIMENTOS

Nós gostaríamos de agradecer ao CNPq, CAPES e FAPESP pelo suporte em nossos estudos.

## REFERÊNCIAS

- Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR, Tucker MR. *Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea*. 3a. Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A; 2000.

- Silvestri AR Jr, Singh I. *The unresolved problem of the third molar: would people be better off without it?*. *J Am Dent Assoc* 2003;134(4):450-455. doi: 10.14219/jada.archive.2003.0194
- Dallaserra M, Poblete F, Vergara C, et al. *Infectious post-operative complications in oral surgery. An observational study*. *J Clin Exp Dent* 2020;12(1):e65-e70. Published 2020 Jan 1. doi: 10.4317/medoral.55982
- Monaco G, Tavernese L, Agostini R, Marchetti C. *Evaluation of antibiotic prophylaxis in reducing postoperative infection after mandibular third molar extraction in young patients*. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(7):1467-1472. doi: 10.1016/j.joms.2008.12.066
- Lindeboom JA. *The controversy continues!!*. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008;37(2):199-200. doi: 10.1016/j.ijom.2007.07.027
- Cervino G, Ciccù M, Biondi A, et al. *Antibiotic Prophylaxis on Third Molar Extraction: Systematic Review of Recent Data*. *Antibiotics (Basel)* 2019;8(2):53. Published 2019 May 2. doi: 10.3390/antibiotics8020053
- Vlcek D, Razavi A, Kuttnerberger JJ. *Antibiotics in third molar surgery*. *Swiss Dent J* 2014;124(3):294-302.
- Janani K, Santhosh KMP. *Effectiveness of chlorhexidine and warm saline mouthrinses against bacterial colonization on silk suture material in third molar surgery - a clinicomicrobiological study*. *Int J Clin Dent* 2019;12 (2):137-45.
- Menon RK, Gomez A, Brandt BW, et al. *Long-term impact of oral surgery with or without amoxicillin on the oral microbiome-A prospective cohort study*. *Sci Rep* 2019;9(1):18761. Published 2019 Dec 10. doi: 10.1038/s41598-019-55056-3
- Milani BA, Bauer HC, Sampaio-Filho H, et al. *Antibiotic therapy in fully impacted lower third molar surgery: randomized three-arm, double-blind, controlled trial*. *Oral Maxillofac Surg* 2015;19(4):341-346. doi: 10.1007/s10006-015-0521-6
- Izuzquiza I, Jamtoy KA, Fosslund NP, et al. *¿Está indicada la prescripción de antibióticos en la extracción del tercer molar retenido?: Estudio comparativo entre patro-*

- nes de prescripción [Is it necessary to prescribe antibiotics in impacted third molar surgical removal?: comparative study between prescribing patterns]. *Rev Esp Quimioter* 2017;30(1):34-39.
12. Iguchi R, Moroi A, Saito Y, et al. Evaluation of intravenous prophylaxis antibiotics for third molar extraction under general anesthesia. *Odontology* 2020;108(4):681-687. doi: 10.1007/s10266-020-00492-1
  13. World Health Organization. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Available on <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/publications/global-action-plan/en/>. Visited on 09/01/2020.
  14. Bonomo RA.  $\beta$ -Lactamases: A Focus on Current Challenges. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017;7(1):a025239. Published 2017 Jan 3. doi: 10.1101/cshperspect.a025239
  15. Prajapati A, Prajapati A, Sathaye S. Benefits of not Prescribing Prophylactic Antibiotics After Third Molar Surgery. *J Maxillofac Oral Surg* 2016;15(2):217-220. doi: 10.1007/s12663-015-0814-1
  16. Isiordia-Espinoza MA, Aragon-Martinez OH, Martínez-Morales JF, Zapata-Morales JR. Risk of wound infection and safety profile of amoxicillin in healthy patients which required third molar surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015;53(9):796-804. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.06.013
  17. Deniz-Sungur D, Aksel H, Karaismaioğlu E, Sayin TC. The prescribing of antibiotics for endodontic infections by dentists in Turkey: a comprehensive survey [published online ahead of print, 2020 Aug 17]. *Int Endod J* 2020;10.1111/iej.13390. doi: 10.1111/iej.13390
  18. Aragon-Martinez OH, Isiordia-Espinoza MA, Tejada Nava FJ, Aranda Romo S. Dental Care Professionals Should Avoid the Administration of Amoxicillin in Healthy Patients During Third Molar Surgery: Is Antibiotic Resistance the Only Problem?. *J Oral Maxillofac Surg* 2016;74(8):1512-1513. doi: 10.1016/j.joms.2016.04.026
  19. Maurer P, Hoffman E, Mast H. Bacterial meningitis after tooth extraction. *Br Dent J* 2009;206(2):69-71. doi: 10.1038/sj.bdj.2009.3.
  20. Cariati P, Cabello-Serrano A, Monsalve-Iglesias F, Roman-Ramos M, Garcia-Medina B. Meningitis and subdural empyema as complication of pterygomandibular space abscess upon tooth extraction. *J Clin Exp Dent* 2016;8(4):e469-e472. Published 2016 Oct 1. doi: 10.4317/jced.52916

**Anexo IV** – Submissão de Tema-livre no 31º Congresso Europeu de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas – 09 a 12 de julho – Viena – Áustria.

**31st ECCMID**

**Vienna, Austria**  
**9 – 12 July 2021**

The congress of  ESCMID

24/02/2021

Dear Carlos Augusto Neves,

With this email we would like to inform you that the attached abstract was submitted to [ECCMID 2021](#) (31st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), and that you were added therein as a co-author.

If you have any questions about the attached abstract, kindly contact the submitter.

Best regards,

ECCMID Abstract Team  
c/o ESCMID Executive Office  
P.O. Box 214, 4010 Basel  
Switzerland  
Phone +41 61 508 0172  
Email : [eccmidabstracts@escmid.org](mailto:eccmidabstracts@escmid.org)  
[www.eccmid.org](http://www.eccmid.org)

03405 | 03405 Diversity of oral bacteria behavior under antibiotic use in third molar

surgery and advice for a personalized dentistry

## 09. Experimental Microbiology, Microbial Pathogenesis & Biofilm

9b. Host-pathogen interaction (including basic microbiome studies)

Carlos Augusto Neves <sup>1</sup>, Natália Conceição Rocha <sup>1</sup>, Karina Ferreira Rizzardi <sup>1</sup>, Karolayne Larissa Russi <sup>1</sup>, Carlos Henrique Alves <sup>1</sup>, Thaís Manzano Parisotto <sup>1</sup>, Raquel Girardello <sup>1</sup>

*Sao Francisco University - Bragança Paulista (Brazil)*

**Background** Impacted lower third molars extraction (ILTME) is a routinely procedure for dentistry, due to lack of space, orthodontic or infections. Despite patients without previous infections commonly do not develop post-surgical infectious, the use of antibiotic therapy is frequent. The overuse of antibiotics may leave to elevation of antibiotic resistance rates, reducing the therapeutic options. This study main to determine the profile of patients submitted to ILTME, and the oral bacteria behavior after use of clorexidine and amoxicillin.

**Methods** Four samples from 11 patients submitted to ILTME were collected for oral bacterial quantification by using qPCR, in the preoperative (T0), trans-operative (T1 – under clorexidine use; T2 – under amoxicillin use), and postoperative (after 28 days). Medical reports from patients received over 2 years in the same dentistry office, where patients were selected for this study, were evaluated.

**Results** Among two years, 172 patients were submitted to ILTME, totalizing 288 teeth extracted. From 172 patients, 133 (77.3%) did not had pre-surgery infection and received clorexidine and amoxicillin single dose (875 mg) prophylaxis, while 37 (21.5%) and 2 (1,2%) patients had perichoronaritis and abscess, respectively, and needed to receive previous therapy (amoxicillin/7 days). No patient showed post-surgery infection. By qPCR had no significant reduction of total oral bacteria after clorexidine and amoxicillin use, among all period evaluated. In addition, a diversity of response among patients evaluated was observed, suggesting that the prophylaxis with antimicrobial should not be standardized for all patients. Despite no reduction of total microorganisms over the evaluated periods, the cariogenic microorganism *Streptococcus mutans*, was significant decreased when compared T0 vs T2 and T1 vs T2 periods. Together, these results suggest a dysbiosis at oral microbiota when included amoxicillin in the therapy. We may to infer that this diversity on response between patients was maintained after 28 days period.

**Conclusions** Our results showed low rate of patients that presented complications before surgery, suggesting the overuse of antibiotic. It is necessary searching for tools so that it would be possible to carry out personalized Dentistry aiming at the individual needs of patients and avoiding the use of a predetermined protocol.

**Keyword 1**

antibiotic prophylaxis

**Keyword 2**

microbiome dysbiosis

**Keyword 3**

personalized dentistry