BASÍLIO DE ALMEIDA MILANI

Avaliação clínica da eficácia da Amoxicilina ministrada em múltiplas doses no pós-operatório de exodontias de terceiros molares inferiores

São Paulo

2011

BASÍLIO DE ALMEIDA MILANI

Avaliação clínica da eficácia da Amoxicilina ministrada em múltiplas doses no pós-operatório de exodontias de terceiros molares inferiores

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, para obter o título de Mestre em Ciências Odontológicas.

Área de concentração: Clínica Integrada

Orientador: Prof. Dr. Waldyr Antônio Jorge

São Paulo

2011

Milani BA. Avaliação clínica da eficácia da Amoxicilina ministrada em múltiplas doses no pós-operatório de exodontias de terceiros molares inferiores. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas.

Aprovado em: / /2011

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a)._____Instituição: _____
Julgamento: _____Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a)._____Instituição: _____
Julgamento: _____Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a)._____Instituição: _____
Julgamento: _____Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Aos grandes incentivadores da minha vida profissional e exemplos a serem seguidos. Basílio Ernesto de Almeida Milani, Waldyr Antônio Jorge e Henrique Camargo Bauer. Ao Prof. Dr. Basílio Ernesto, meu pai biológico, Professor Universitário competente, sério, que sempre me apoiou e me conduziu durante todas as fases da minha vida profissional e pessoal, que me serviu de exemplo e me encorajou a fazer o Mestrado. Ao Dr. Waldyr Antônio Jorge que eu considero meu pai profissional, e que carinhosamente o chamo de “Professor” e o chamarei assim o resto da vida. Trabalhador incansável que como poucas pessoas conseguiu se desenvolver de maneira competente e exemplar como Cirurgião, Acadêmico e Gestor. Tenho um grande orgulho de ter sido formado e conduzido pelo Senhor não só na vida profissional, mas também na vida pessoal. Ao Dr. Henrique Bauer que eu considero meu irmão mais velho profissional, que com muita habilidade, honestidade e compreensão me ajudou e me serviu de exemplo nestes mais de dez anos de convivência. A estas três pessoas minha sincera e eterna gratidão e lealdade.

Á minha esposa Lisana pelo companheirismo, paciência e amor durante os nossos 9 anos de convivência pessoal e profissional pois dividimos não só um relacionamento pessoal mas também as alegrias e tristezas de uma mesma profissão e especialidade. Um grande beijo no coração

AGRADECIMENTOS

Um agradecimento muito especial à Profa. Dra. Isabel Peixoto Tortamano e a Dra Ana Carolina Ratto Tempestini pela ajuda preciosa e incansável que me deram para eu realizar este trabalho.

Ao acadêmico Fabio, pela disposição em ajudar e a desenrolar tarefas árduas que apareceram durante o desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus colegas, Ana Mara, Elisabeth, Gláucio, Gustavo, Josué, Marco Antonio, Mauricio, Michelli, Priscila, Renata, Tatiana, Anna, Luciana, Rafael, Roberto, Leandro, Claudio e Aline preceptores do Curso de Especialização em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da FFO-USP e da ABCD, pela participação direta na supervisão dos procedimentos cirúrgicos envolvidos neste trabalho e por.

À Nathalia Demétrio pela sua contribuição na análise estatística dos nossos resultados.

A todos os pacientes que são o objetivo maior de toda nossa atividade científica e que confiaram na nossa seriedade e honestidade, na busca de respostas e soluções.

Aos alunos de Especialização que participaram de forma direta na condução cirúrgica dos casos envolvidos nesta pesquisa.

Aos Professores da Disciplina de Clínica Integrada, Rodney Garcia Rocha, Carlos Alberto Adde, José Leonardo Simone, Maria Aparecida Borsatti, Mario Sergio Soares, Carina Domaneschi, Flavio Eduardo Guillin Perez, Inês Aparecida Buscariolo, Marcelo Munhóes Romano, Sibele Sarti Penha, pelos ensinamentos durante a realização do mestrado, pela convivência e paciência.

Ao Dr. João Garcia, pela colaboração e amizade durante este meu último ano de mestrado

À Bibliotecária Glauci Elaine Damasio Fidelis pelo rico trabalho de revisão e formatação desta tese.

RESUMO

Milani BA. Avaliação clínica da eficácia da Amoxicilina ministrada em múltiplas doses no pós-operatório de exodontias de terceiros molares inferiores [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2011.

O uso de antibióticos para reduzir a infecção pós-operatória em cirurgia de terceiro molar permanece controverso. O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia da terapêutica com Amoxicilina em múltiplas doses para a prevenção de infecção em pacientes submetidos à extração de terceiro molar inferior com posição 2B (classificação de Pell & Gregory). O estudo foi prospectivo, cego, randomizado, duplo, controlado por placebo, com 32 pacientes. Cada paciente atuou como seu próprio controle usando a técnica de boca dividida. Um terceiro molar inferior foi retirado sob a cobertura de antibióticos no pós-operatório (500 mg de amoxicilina a cada 8 horas durante 7 dias) e o outro foi removido sem cobertura antibiótica pós-operatória (cápsulas de placebo a cada 8 horas durante 7 dias), mas em ambas cirurgias foi administrada dose única no pré-operatório de 1 g de amoxicilina. Os seguintes parâmetros foram avaliados no pré-operatório, no quarto e sétimo dias pós-operatórios: trismo, edema facial, temperatura corporal, linfadenopatia, infecção, disfagia e dor. Não houve diferença estatisticamente significativa nos parâmetros avaliados entre os pacientes operados ($p > 0,05$). Resultado do estudo mostrou que a administração de amoxicilina em dose única pré-operatória e em doses múltiplas pós-operatórias não se mostrou mais eficaz do que a administração somente em dose única pré-operatória com relação aos parâmetros clínicos avaliados nas exodontias de terceiros molares inferiores.

Palavras-chave: Amoxicilina. Antibiótico. Cirurgia do terceiro molar. Cirurgia oral.

ABSTRACT

Milani BA. Clinical evaluation of the efficacy of amoxicillin administered in multiple doses in postoperative of extractions lower third molar [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2011.

The use of antibiotics to reduce postoperative infection in third molar surgery remains controversial. The goal of this study was to evaluate the efficacy of multi-dose Amoxicilina therapy for the prevention of infection in patients undergoing lower third molar extraction with position 2B (Pell & Gregory classification). The study was a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled trial with 32 patients. Each patient acted as their own control using the split-mouth technique. One lower third molar were removed under antibiotic cover postoperative (500 mg amoxicillin 8 hourly for 7 days) and the other were removed without antibiotic cover postoperative (placebo capsules 8 hourly for 7 days), but both surgery was administered preoperatively single dose of 1g of amoxicillin. The following parameters were evaluated on the preoperative and fourth, seventh days postoperative: trismus, facial swelling, body temperature, Lymphadenopathy, infection, dysphagia and pain. There was no statistically significant difference in the parameters evaluated between patients operated ($p > 0.05$). Results of the study showed that administration of amoxicillin single dose preoperative and postoperative multiple doses was not more effective than single dose administration only pre-operative with respect to clinical parameters evaluated in the lower third molar extractions.

Keywords: Amoxicillin. Antibiotic. Third molar surgery. Oral surgery.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASA	American Society of Anesthesiologists
CROSP	Conselho Regional de Odontologia de São Paulo
ECR	Estudo Clínico Randomizado
EVA	Escala Visual Analógica
FOUSP	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
FUNDECTO	Fundação para o Desenvolvimento Técnico e Científico da Odontologia
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TC	Trágus comissura
TLM	Trágus Linha Média

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 10
2 REVISÃO DA LITERATURA 13
3 PROPOSIÇÃO 28
4 MATERIAL E MÉTODOS 29
4.1 Material humano 29
4.2 Critérios de inclusão 29
4.3 Critérios de exclusão 31
4.4 Materiais permanentes 31
4.5 Materiais de consumo 32
4.6 Medicações 32
4.7 Técnica cirúrgica 32
4.8 Grupo da Pesquisa 33
4.9 Fluxograma da Pesquisa 33
***4.*10 Avaliação Clínica da Dor** 35
4.11 Avaliação Clínica da Abertura Bucal 35
4.12 Avaliação Clínica do Edema Facial 35
4.13 Avaliação Clínica da Presença de Infecção 36
4.14 Avaliação Clínica da Temperatura Corporal 37
4.15 Avaliação Clínica da Disfagia 37
4.16 Avaliação Clínica da Linfadenopetia 37
4.17 Metodologia 37
5 RESULTADOS 38
5.1 Dados Demográficos 38
5.2 Avaliação da Dor 39
5.3 Avaliação da Abertura Bucal 40
5.4 Avaliação do Edema Facial 41
5.5 Avaliação da Presença de Infecção 43
5.6 Avaliação da Temperatura Corporal 44
5.7 Avaliação da Disfagia 44
5.8 Avaliação da Linfadenopetia 45

6 DISCUSSÃO 46
7 CONCLUSÕES 52
REFERÊNCIAS 53
APÊNDICES 57
ANEXO 60

1 INTRODUÇÃO

A remoção de dentes é, provavelmente, o procedimento cirúrgico odontológico mais antigo e quando se trata de dentes inclusos também é reconhecido pelos Cirurgiões Bucomaxilofaciais como o mais desafiador. Nas exodontias de terceiros molares inferiores o cirurgião dentista que a executa deve necessariamente dispor de habilidade e técnica cirúrgica apurada, mas somente isto não garante um pós-operatório confortável e seguro (Peterson et al,, 2000). É de suma importância a escolha de um esquema terapêutico medicamentoso correto, para diminuir os sinais e sintomas típicos da reação inflamatória como edema, dor e trismo e das complicações infecciosas como os abscessos, as celulites e as alveolites.

Quando se inicia o ato cirúrgico com uma incisão intra-oral há uma queda abrupta nas defesas locais da mucosa e dos tecidos profundos, portanto durante o ato cirúrgico os microrganismos encontram os tecidos insuficientemente protegidos devido à quebra da barreira local (Topazian, 2007), fato que favorece a inoculação de bactérias nos alvéolos contribuindo para a instalação de um processo infeccioso no pós-operatório de exodontias. Índices de complicações derivadas de processos infecciosos como alveolites e infecções no sítio cirúrgico de 0,5% a 27%. (Halpern e Dodson 2007) e outros menos assustadores de 1% (Andrade, 2008) são associados à exodontia de terceiros molares.

As infecções podem ser entendidas como a implantação, o crescimento e a multiplicação de microrganismos em um hospedeiro mais específico, causando manifestações clínicas (Jorge, 2010), esta intercorrência desperta à atenção dos Cirurgiões-Dentistas, pois infecções em pós-operatórios de exodontias de terceiros molares inferiores podem levar a quadros graves que colocam em risco á vida do paciente. Neste contesto um dos principais medicamentos que os Cirurgiões dispõem em seu arsenal farmacológico são os antibióticos, que por princípio combatem as bactérias. Este medicamento merece especial atenção, pois o seu uso indiscriminado ao longo dos anos é apresentado como um dos maiores agentes de pressão seletiva sobre as bactérias (Andrade, 2008). A pressão seletiva causa uma mudança das condições do ambiente favorecendo a sobrevivência das bactérias mais adaptadas, induzindo assim o aparecimento da Resistência Bacteriana

gerando descendentes mais adaptados, que são responsáveis por infecções graves que exigem tratamentos mais complicados para diagnosticar e tratar. O problema gerado por cepas de bactérias resistentes não fica restrito ao ambiente hospitalar, por isto é razoável racionalizar o uso de antibióticos nos ambulatórios cirúrgicos (Kaczmarzyk et al., 2007). Os antibióticos também podem causar outras alterações no organismo do paciente como distúrbios gástricos, náuseas, reações alérgicas entre outros. Mediante a todas estas complicações o Cirurgião-Dentista deve avaliar criteriosamente o risco/benefício do emprego de antibióticos nas extrações dos terceiros molares.

Esta bem estabelecido que o uso de qualquer tipo de antibiótico deve ser pautado por uma indicação precisa e utilizado de maneira adequada para os seus benefícios superarem os riscos.

Os trabalhos de Kaczmarzyk et al. (2007), Siddiqi et al. (2010) e Poeschl et al. (2004) sobre o tema apontam três formas de administração dos antibióticos, na exodontia de terceiros molares, podendo ser realizadas das seguintes maneiras: em dose única pré-operatória, em doses múltiplas pós-operatória ou utilizando as duas formas concomitantemente. A melhor maneira de usar estas drogas ainda é controversa, alem disto os trabalhos encontrados na Literatura variam bastante quanto ao antibiótico usados e suas posologias empregadas, sugerindo até que seja dispensável o seu uso.

A antibióticoprofilaxia em dose única nas exodontias dos terceiros molares inferiores é defendida por muitos autores (Rey et al., 2010; Monaco et al., 2009; Martin et al., 2005; Ren, Malmstron, 2007; Lacasa et al., 2007). As principais vantagens da profilaxia são: baixo custo, a facilidade de execução, o total controle do profissional para sua administração, a redução dos riscos de desenvolvimento de cepas bacterianas resistentes e diminuição dos riscos de toxicidade (Peterson et al., 2000, Seabra et al., 2004). Quando avaliamos os possíveis benefícios da terapia pós-operatória com doses múltiplas de antibióticos muitas das vantagens atribuídas ao esquema profilático em dose única não podem ser aplicado e como principal desvantagem deste esquema é apontada uma maior facilidade para o desenvolvimento de resistência bacteriana.

No intuito de colaborar na descoberta de uma forma mais adequada e segura para utilizar este imprescindível grupo de medicamento propomos neste trabalho testar a eficácia da Amoxicilina em múltiplas doses no pós-operatório de cirurgias de

terceiros molares inferiores na posição 2B, segundo a classificação Pell e Gregory (1933), 2B em pacientes que receberam 1g de Amoxicilina como profilaxia antibiótica.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Em 1928 Alexander Fleming ficou conhecido pela descoberta da penicilina que se deu em condições peculiares, graças a uma seqüência de acontecimentos imprevistos e surpreendentes. Em 1945, Fleming, já avisava que a inadequada administração da penicilina poderia levar a seleção de cepas mutantes de Staphylococcus Aureus, que poderia causar graves infecções (Alanis, 2005). O debate sobre o uso inadequado de antibióticos, ao que parece, teve início na década de 50. Altemeire et al. em 1955 enfatizaram a necessidade de determinar as indicações específicas para antibioticoterapia profilática com base nos conhecimentos já existentes na época. No século 21, o problema de infecções graves causadas por cepas bacterianas resistentes aos antibióticos mais populares tornou-se um dos problemas para os profissionais da área da saúde no mundo inteiro. É estimado que os Cirurgiões-Dentistas sejam responsáveis por 10% de todas as prescrições de antibióticos (Schwartz; Larson, 2007) e isto motivou na odontologia há décadas os Cirurgiões Bucomaxilofaciais a realizarem inúmeros trabalhos sobre a eficácia dos antibióticos em cirurgias de terceiros molares com o intuito final de se chegar a uma correta administração deste medicamento para minimizar seus efeitos colaterais. Mas foi, principalmente, do início do ano 2000 até os dias atuais que as principais revisões sobre o tema e os trabalhos com metodologias mais confiáveis com ensaios clínicos controlados, prospectivos, randomizados, duplo-cegos e com placebo foram publicados.

Meechan e Seymour em 1993 em uma revisão de literatura ampla sobre diferentes grupos de medicamentos em cirurgias de terceiros molares apontam que a cirurgia de exodontia de terceiros molares impactados tem sido amplamente utilizada em estudos da farmacologia clínica para avaliar uma série de medidas terapêuticas, pois para a sua realização um grande número de medicamentos é necessário. Além disso, alguns pacientes apresentam dentes bilateralmente semelhantes, o que propicia a realização de dois procedimentos cirúrgicos semelhantes em ocasiões distintas. Portanto estes pacientes podem atuar como seus próprios controles em estudos conhecidos como "boca dividida" onde duas cirurgias semelhantes podem ser realizadas ao mesmo tempo ou em tem em tempos cirúrgicos distintos.

Piecuch et al. em 1995 em um estudo retrospectivo que envolveu a avaliação do pós-operatório de 6713 terceiros molares extraídos, não encontraram evidências que suportam o uso de antibióticos em cirurgias de terceiros molares superiores e em terceiros molares inferiores erupcionados ou com inclusão somente em tecido mole. Já nos casos de dentes inferiores com inclusão óssea parcial ou total referem que o uso do antibiótico profilático parece ser benéfico, mas ressaltam que não há argumentos sólidos a favor ou contra o uso da profilaxia antibiótica com base na literatura. Os autores têm conhecimento que um estudo retrospectivo como este é muito questionável, no entanto apontam que é o único estudo até então publicado com um grande número de pacientes, que todos os pacientes foram avaliados no pós-operatório referente às taxas de infecção no local da cirurgia, todas as informações foram cruzadas levando em conta as classificações de impacção dos dentes e somado a isto compararam os diferentes regimes de antibióticos encontrados nos vários artigos pesquisados.

Sekhar et al. em 2001 promoveram um estudo prospectivo, randomizado, duplo cego e utilizando placebo, com o objetivo de avaliar a necessidade do uso de antibióticos, o momento correto de sua administração, a dose e por quanto tempo deveria ser utilizado em cirurgias de terceiros molares. Para isso foram operados 125 pacientes que possuíam terceiros molares inferiores. A amostra foi dividida em três grupos: (1) placebo com 34 pacientes, (2) teste com 44 pacientes que receberam 1g de Metronidazol 1 hora da cirurgia e (3) teste com 47 pacientes que receberam 400mg de 8 em 8 horas durante 5 dias no pós-operatório. Os pacientes receberam para o alívio da dor no pós-operatório 400 mg de Ibuprofeno. Nos pré-operatórios e nos trans-operatórios foram avaliados: o dente a ser removido, o grau de impacção óssea, duração da cirurgia (da incisão a sutura), grau de experiência do cirurgião, utilização de retalho muco periostal, osteotomia e abertura de boca. Os pacientes com infecções ativas foram excluídos da radomização. Nos pós-operatórios foram examinados: o nível de dor, a abertura bucal e a presença de infecção. O controle foi realizado no sexto dia pós-operatório, sendo a dor mensurada em uma escala graduada nos níveis: dor insistente, leve, moderada e grave, a abertura de boca medida pela distância inter-incisal e a presença de infecção foi medida pela visualização clínica de secreção purulenta na ferida e presença de sinais e sintomas de alveolite seca. Os resultados obtidos não mostraram diferenças significativas entre os grupos. Portanto os autores concluíram

que não há vantagens no uso de antibiótico pré e pós-operatório em cirurgias de terceiros molares.

Delilbasi et al. em 2002 com o objetivo de verificar a prevenção da alveolite pós exodontia em região mandibular realizaram um trabalho randomizado e controlado com placebo usando a clorexidina 0,2% e a Amoxicilina associada ao ácido clavulânico em cirurgias de terceiros molares inferiores. Foram utilizados 177 pacientes divididos em 3 grupos. O grupo (1) experimental com 62 pacientes que receberam 15 ml de clorexidina a 0,2% por 30 segundos antes da remoção do dente, no intra-operatório receberam 15 ml de clorexidina 0,2% utilizada como irrigação e no pós-operatório, os pacientes utilizaram 15 ml de clorexidina 0,2% por 30 segundos duas vezes ao dia durante 7 dias na forma de bochechos. O grupo (2) experimental com 56 pacientes foi tratado igual ao grupo (1), no entanto, além da clorexidina os pacientes fizeram uso de Amoxicilina 500mg associada ao ácido clavulônico 125mg duas vezes por dia durante 5 dias no pós-operatório. O grupo (3) grupo controle com 59 pacientes tratados à semelhança do grupo 1, só que com solução salina estéril no lugar da clorexidina. A avaliação pós-operatória foi realizada no terceiro e sétimo dias para determinar as reações adversas da clorexidina e avaliar a presença de alveolite. O trabalho concluiu que nos pacientes do grupo com antibiótico houve uma redução significativa no índice de alveolite e as alterações mais relatadas sobre o uso da clorexidina foram alteração no paladar, gosto ruim da solução, manchamento de dentaduras e tecidos orais. Os autores enfatizam ainda que não existiu diferença entre os índices de infecções nos dentes com inclusão óssea se comparado com os dentes erupcionados.

Poeschl et al. em 2004 com o objetivo de avaliar o efeito da aplicação de dois antibióticos diferentes a amoxicilina associada ao ácido clavulânico e a clindamicina na remoção de terceiros molares realizaram um estudo prospectivo, randomizado e clínico controlado. Um total de 528 terceiros molares inferiores foram extraídos em 288 pacientes, que foram divididos em três grupos assim constituídos:

(1) tratamento com antibióticos no pós-operatório administrado 1 g de Amoxicilina / ácido clavulânico 2 vezes ao dia por via oral por 5 dias

(2) tratamento com antibiótico 300 mg de Clindamicina 3 vezes ao dia por via oral por 5 dias.

(3) grupo placebo. Os pacientes foram examinados no pré-operatório e nos dias 2 e 10 do pós-operatório e 4 semanas após a cirurgia.

Os parâmetros investigados foram o trismo, a presença de infecção, a dor e os efeitos colaterais da medicação. Não houve complicações graves como abscesso em nenhum paciente, não houve diferenças significativas entre os grupos quanto a dor, o trismo ou sinais de infecção. Em uma avaliação regressiva os autores chamaram a atenção para os 69,6% dos pacientes que desenvolveram alveliotes, pois estes apresentavam dentes parcialmente erupcionados concluindo que com base nos resultados não recomendam antibióticos de rotina no pós-operatório. Salientam ainda que o uso do antibiótico é uma prática comum, mas que na maioria das vezes o seu uso não segue princípios de profilaxia antibiótica definida pelo Peterson que são: (1) o procedimento cirúrgico deve ter um significativo risco de infecção, (2) o antibiótico correto para o procedimento cirúrgico deve ser selecionado, (3) o antibiótico deve ter um elevado nível sanguíneo no momento da cirurgia, (4) o antibiótico deve ser corretamente prescrito e (5) o antibiótico deve ser utilizado pelo mais curto tempo possível.

Bergdahla e Hedstromb em 2004 fizeram um estudo unicêntrico, duplo cego, randomizado e utilizando placebo para descobrir se 1600mg de Metronidazol em dose única, antes da extração de terceiros molares inferiores parcialmente erupcionados reduziria a incidência de alveolite seca. A escolha da utilização de dentes semi-erupcionados neste trabalho é devido a suspeita de que no capuz pericoronário destes dentes há uma flora mista de anaeróbios e anaeróbios facultativos, com grande número de espiroquetas, Porfyromonas e outras bactérias gram-negativas. Estas bactérias produzem proteases, têm atividade fibrinolítica, capacidade de invasão tecidual, e outras atividades metabólicas que favorecem a alveolite. Para isso este estudo contou com 119 pacientes divididos em 2 grupos que foram encaminhados para a extração de terceiros molares que necessariamente deveriam estar parcialmente cobertos por mucosa e sem infecção ativa. Os dentes foram acessados por um retalho muco periostal e realizou-se osteotomia sob irrigação quando necessária. Um grupo de 59 pacientes receberam 45 minutos antes da cirurgia uma dose de Metronidazol (4 comprimidos de 400mg) e o outro grupo 60 pacientes receberam placebo. Após a cirurgia foram medicados com 500mg de Paracetamol e 30mg de Codeína para o alívio da dor. No quarto dia pós-

operatório foram analisados os relatos dos pacientes em relação à dor, a presença de odor fétido, gosto ruim na boca e a presença ou não de coágulo. Os resultados obtidos foram: 10 dos 59 (17%) pacientes que tomaram Metronidazol apresentaram alveolite seca, e 13 dos 60 (22%) pacientes do grupo placebo também tiveram diagnóstico de alveolite, sendo assim esse estudo conclui ser ineficaz a dose única de Metronidazol no pré-operatório. Os autores ressaltam, portanto a necessidade de estender o uso do antibiótico após a cirurgia para se evitar uma infecção do coágulo pós-operatório.

Martin et al. em 2005 realizaram uma ampla revisão de literatura sobre o uso de antibióticos em cirurgias de exodontias de terceiros molares e apontam que existe um grande número de estudos que defendem ou desaprovam o uso dos antibióticos nestes procedimentos. Muitos trabalhos são criticados pela metodologia deficiente, alimentando assim a polêmica sobre o uso de antimicrobianos. Os autores acreditam que os antibióticos podem proporcionar benefícios, em alguns casos e pouca ou nenhuma vantagem em outros e concluem que se levar em consideração somente a inclusão óssea em pacientes saudáveis quando há a remoção de tecido ósseo uma dose de profilaxia antibiótica deve ser considerada. No entanto, acreditam que não há vantagem em pacientes onde a remoção do osso não é exigida. Ressaltam, ainda que o antibiótico pode ser um complemento e não um substituto para uma boa técnica cirúrgica.

Arteagoitia et al. em 2005 em seu trabalho tiveram como objetivo específico avaliar a eficácia da Amoxicilina associada ao ácido clavulânico 500/125 mg na prevenção de complicações infecciosas e inflamatórias em 490 pacientes que foram submetidos à exodontia de terceiros molares inferiores impactados. Este estudo foi prospectivo duplo-cego, randomizado, controlado e com o uso de placebo. Os pacientes foram divididos em dois grupos um grupo fez uso de Amoxicilina / ácido clavulânico 500/125 mg a cada oito horas por quatro dias após a cirurgia e o outro grupo fez uso de placebo. Para a análise da eficácia da medicação foram avaliados parâmetros como a dor, a presença de processos infecciosos como abscesso e alveolite, eritema e temperatura. E também, por ser considerados fatores de risco associados com as complicações infecciosas e inflamatórias foram analisadas as variáveis como idade, sexo, tabagismo, profundidade óssea, angulação molar, ostectomia, odontosecção, e tempo de intervenção. Os dados foram colhidos no sétimo dia pós-operatório e os resultados apontaram que 35 pacientes apresentaram

complicações infecciosas sendo 30 (12,9%) usando placebo e 5 (1,9%) usando antibiótico. Durante a análise estratificada das variáveis o trabalho ressalta que para os terceiros molares em posição vertical e sem inclusão óssea, o tratamento antibiótico foi ineficaz. Relatam que há um aumento no índice de complicações de 1,08% por ano de idade e que os pacientes com dentes apresentando inclusão óssea parcial da coroa e em posição horizontal necessitam do uso de antibiótico. Na comparação dos resultados com ensaios clínicos prévios, os autores observam que é estimada uma porcentagem de infecção com o placebo que fica entre 0% e 45,5%. A esta variação, independentemente do antibiótico, eles atribuem as diferenças metodológicas entre os estudos e também pode ser devido às características variáveis das amostras em relação à idade, grau de inclusão dental, diferenças de procedimentos cirúrgicos, experiência do cirurgião e orientações pós-operatórias, e ressaltam que todos os pacientes deles foram tratados com irrigação intra-operatória de clorexidina 0,12% afirmando que não podem analisar a sua eficácia, mas acreditam que os resultados podem ser afetados por esta conduta.

Hill em 2005 realizou um estudo randomizado e controlado para avaliar a eficácia do antibiótico após as cirurgias de terceiros molares na prevenção de infecção pós-operatória. Foram operados 288 pacientes num período de 30 meses. A técnica cirúrgica foi padronizada, a média de idade dos pacientes era de 20,7 anos e o período de seguimento foi de quatro semanas. Após a cirurgia os pacientes receberam Amoxicilina e clavulanato ou Clindamicina por via oral e o grupo controle não recebeu nenhum antibiótico. Os parâmetros avaliados foram dor, abertura de boca, infecção pós-operatória, alveolite e efeitos colaterais adversos dos antibióticos. Não foram observados casos de infecção grave como abscessos ou celulite submandibular. Não houve diferenças significativas entre os grupos, 69,6% do pacientes com dentes parcialmente erupcionados tiveram alveolite seca. O grupo com antibiótico teve taxa de 62,5% de alveolite e o grupo que não utilizou antibiótico foi de 72%. As conclusões obtidas com esse estudo foram: o uso de antibiótico em cirurgias de terceiros molares não interfere no pós-operatório na melhora da dor, na cicatrização, abertura de boca e nos sintomas de inflamação. Portanto não é recomendado uso de antibiótico como rotina em cirurgias de terceiros molares.

Ataoglu et al. em 2006 realizaram um estudo randomizado para avaliar a eficácia da profilaxia com antibióticos em cirurgias de remoção de terceiros molares retidos. Revendo a literatura os autores apontam que a incidência de infecções no

pós-operatório de remoção dos terceiros molares esta entre 1% e 5% e a considera baixa demais para justificar o uso de antibióticos, enfatizam que os riscos de prescrição indiscriminada levam ao desenvolvimento de organismos resistentes, infecção secundária, toxicidade e aumento de reações alérgicas. Acreditam ainda que a taxa estimada de infecção após a remoção de um terceiro molar impactado é inferior a 1%, questionando assim a eficácia dessas drogas. Apontando como um importante ponto no debate sobre antibióticos profiláticos é o seu modo de utilização. Neste estudo foram avaliados 150 pacientes com terceiros molares inferiores e superiores divididos aleatoriamente em três grupos com 50 pacientes cada. Para o primeiro grupo foi administrado 1g de Amoxicilina associada ao ácido clavulônico, por via oral durante 5 dias após a cirurgia, o segundo grupo foi dado o mesmo medicamento, mas os pacientes iniciaram a medicação 5 dias antes da cirurgia e para o terceiro grupo que foi o controle não foi administrado nenhum antibiótico. Todos os pacientes tomaram Naproxeno 250mg e fizeram bochechos com clorexidina 0,12% 2 vezes ao dia durante cinco dias após a extração. Os sintomas e sinais como dor, infecção, edema, alveolite e abertura de boca foram avaliados no segundo e no sétimo dia pós-operatório. Os autores não notaram diferenças entre os três grupos avaliados, chegando à conclusão que a profilaxia antibiótica é injustificada para a cirurgia de terceiros molares retidos em pacientes saudáveis.

Ren e Malmstron (2007) realizaram um estudo através de uma meta-análise com o objetivo de coletar e avaliar todos os ensaios clínicos randomizados e controlados publicados ou inéditos que visavam avaliar a eficácia do uso de antibióticos em cirurgias de Terceiros Molares.

Os critérios de inclusão dos artigos revistos e incluídos na meta-análise eram:

1. Deveria envolver a extração cirúrgica de um terceiro molar impacto
2. Deveria ser descrito como um ensaio clínico randomizado
3. Deveria incluir um grupo controle
4. Deveria incluir o uso de antibiótico sistêmico
5. Deveria incluir os resultados de avaliações de processos infecciosos como alveolite ou abscessos. Dois autores revisaram os artigos e extraíram os dados independentemente, depois da extração e análise dos dados de comum acordo entre os dois pesquisadores eles concluíram que a estratégia de busca rendeu 16

artigos. Com relação á alveolite 2.932 pacientes de 16 ensaios clínicos foram incluídos na análise final a alveolite ocorreu em 84 dos 1.350 pacientes que receberam antibióticos sistêmicos, numa freqüência de 6,2%, e em 228 de 1.582 pacientes que receberam um placebo ou nenhum tratamento, uma freqüência de 14,4%. A meta-análise indicou que a terapia sistêmica de antibiótico foi estatisticamente significativa na redução do risco de alveolite após extração de terceiro molares inferiores. A análise de subgrupos apontou dois tipos de antibióticos basicamente utilizados nos tratamentos, os antimicrobianos de amplo espectro representado pela Amoxicilina em 10 artigos e os de pequeno espectro representado pelo Metronidazol em seis estudos, o efeito de ambos os espectros foi semelhante no combate. Já com relação ao momento do uso o antibiótico o pré-operatório se mostrou mais eficaz do que se usado no pós-operatório. Um total de 2.396 pacientes foi avaliado com relação à infecção da ferida resultando em abscessos. A infecção ocorreu em 44 dos 1.110 pacientes que receberam antibióticos sistêmicos, numa freqüência de 4,0% e em 78 dos 1.286 pacientes que receberam um placebo ou nenhum tratamento, uma freqüência de 6,1%. A meta-análise indicou que a terapia sistêmica com antibióticos também foi estatisticamente significativa na redução do risco de infecção da ferida cirúrgica em exodontias de terceiros molares inferiores.

Os autores ressaltaram que em qualquer revisão de meta-análise a qualidade do resultado é determinada pela a qualidade dos estudos clínicos iniciais selecionados. No caso deste artigo houve diferenças significativas nos desenhos dos estudos, nas seleções de caso, nos procedimentos cirúrgicos, na experiência dos cirurgiões, nos critérios de diagnóstico e rigor científico na condução dos estudos. Mas apesar desta discrepância eles fizeram um grande esforço para usar um modelo que aumentasse o rigor das análises estatísticas, mas não podem afirmar com certeza absoluta que os resultados deste estudo devem ser utilizados como orientação rigorosa na prática clínica sobre antibióticos em cirurgia de terceiro molares, e sugerem que um bom trabalho multicêntrico randomizado, controlado e com o uso de placebo deva ser necessário para se chegar a uma conclusão definitiva sobre a utilização dos antibióticos em cirurgias de terceiros Molares.

Lacasa et al. em 2007 realizaram um estudo randomizado e duplo-cego para avaliar a eficácia clínica contra processos infecciosos e segurança de duas formas de utilização da Amoxicilina / ácido clavulânico 2000/125 mg na extração de

terceiros molares em mandíbula. Um total de 225 pacientes foram divididos em três grupos:

1. Grupo de controle: Amoxicilina / ácido clavulânico 2000/125 placebo em dose única pré-operatória, seguido de Amoxicilina / clavulanato 2000/125 mg de placebo duas vezes por dia por 5 dias no pós-operatório.

2. Grupo profilaxia: Amoxicilina / ácido clavulânico 2000/125 em dose única pré-operatória, seguido de Amoxicilina / clavulanato 2000/125 mg de placebo duas vezes por dia por 5 dias no pós-operatório.

3. Grupo de terapia preventiva: Amoxicilina / ácido clavulânico 2000/125 placebo em dose única pré-operatória, seguido de Amoxicilina / clavulanato 2000/125 mg de placebo duas vezes por dia por 5 dias no pós-operatório.

Neste estudo as variáveis relacionadas ao processo inflamatório e infeccioso, analisadas foram a presença de infecção, o trismo, a dor, a temperatura e a disfagia, sendo medidas no pré-operatório e nos terceiro e sétimo dias pós-operatório. E as variáveis relacionadas ao procedimento cirúrgico foram o tempo de duração da cirurgia e a necessidade de osteotomia para a extração dental. A incidência de infecção foi maior no grupo de controle do que no grupo da terapia preventiva 16% (12/75 pacientes) versus 2,8% (2/72 pacientes) respectivamente, do mesmo modo, houve uma tendência de maiores taxas de infecção quando comparado com o grupo profilaxia 16% (12/75 pacientes) versus 5,3% (4/75 pacientes) respectivamente. Fazendo uma análise regressiva levando em consideração o tempo operatório e a necessidade de osteotomia os autores apontaram que a medida que a complexidade da cirurgia aumentou e a tornou mais longa houve uma correlação linear entre a duração do procedimento e a incidência da infecção. Somado a isto os resultados também mostraram que a ostectomia quando realizada aumentou significativamente o risco de infecção local. A taxa de infecção no grupo placebo com ostectomia foi de 25% semelhante à da cirurgia contaminada que é de 20% a 40%, portanto os autores acreditam que se justifica a aplicação de terapia preventiva quando houver necessidade de ostectomia na extração dentária. A profilaxia antibiótica diminuiu o índice de infecção para 9%, mas somente a terapia preventiva teve um impacto

significativo na redução da taxa de infecção reduzindo-a para 4%. Mas ressaltam que a profilaxia também foi eficaz em redução de episódios de infecção e por terem um perfil mais seguro e ser menos onerosa, essa opção não deve ser desconsiderada.

Kaczmarzyk et al. em 2007 ressaltam que a literatura geralmente aponta para a necessidade de administração de antibiótico profilático em dose única para cirurgias de terceiros molares em vez de estendê-lo no pós-operatório, acreditando que desta forma a medicação será eficaz na prevenção de infecções, poderá reduzir o risco de seleção de linhagens bacterianas resistentes à antibioticoterapia e tem um custo menor. Como o objetivo de avaliar a eficácia do uso da Clindamicina administrada em cirurgias de terceiros molares inferiores os autores estudaram os efeitos da medicação em 100 pacientes com um estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego. Os dentes apresentavam-se com graus varáveis de inclusão dental e os pacientes foram dividindo-os em três grupos: (1) administrada uma dose única de 600 mg de Clindamicina 60 minutos antes da cirurgia com extensão por mais 5 dias de placebo a cada 8 h, (2) administrada uma dose única de 600 mg de Clindamicina antes da cirurgia com extensão por mais 5 dias de Clindamicina 300 mg a cada 8 h e (3) grupo placebo pré e pós operatório. Cada paciente foi acompanhado no primeiro, segundo e sétimo dias pós-operatórios para avaliação dos parâmetros relacionados com possíveis quadros de infecção como o trismo, linfadenopatia, edema, temperatura corporal, dor e presença de processos infecciosos. Os resultados apontaram que não houve diferenças estatísticas entre os grupos. Concluindo que não há necessidade do uso de Clindamicina para a exodontia de terceiros molares. Os autores apontam este estudo como o pioneiro a avaliar a eficácia da Clindamicina profilática e acredita que a indicação do uso de antibiótico nas exodontias dos terceiros molares deve ser bem criteriosa para se evitar a resistência bacteriana que é devida, principalmente, ao uso indiscriminado deste grupo de medicamento.

Dios et al. em 2007 estudando a eficiência da Amoxicilina, da Clindamicina e da Moxifloxacina na prevenção de bacteremia após extrações dentárias realizaram um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado em 221 pacientes divididos em 4 grupos que foram submetidos à anestesia geral para a remoção de terceiros molares inferiores. Os pacientes que receberam antibióticos (Amoxicilina, ou Clindamicina ou Moxifloxacina) foram inoculados com a droga 1 a 2 hs antes da cirurgia e os

pacientes do grupo placebo receberam soro fisiológico 0,9% no mesmo período. Uma amostra de sangue foi colhida no pré-operatório e aos 30 segundos, 15 minutos, e 1 hora após a última extração para realizar uma hemocultura. As bactérias que foram as mais freqüentemente isoladas de todos os grupos de estudo foram as bactérias anaeróbias facultativos e anaeróbias estritos, a porcentagem de anaeróbios facultativos variou entre 66,7% no grupo da Amoxicilina e 83,9% no grupo da Moxifloxacina, a porcentagem de anaeróbios estritos variou entre 9,8% no grupo controle e 22,2% no grupo da Amoxicilina. Cocos Gram-positivos foram as bactérias mais freqüentemente observados em todos os grupos de estudo, a menor prevalência ocorreu no grupo da Amoxicilina (66,7%), e a maior ocorreu no grupo da Moxifloxacina (80,6%). O maior percentual de bacilos gram-negativos foi observado no grupo da Amoxicilina (27,8% versus 6,4% para 8,8% nos outros grupos). O gênero mais freqüente de bactérias no sangue positivo para as culturas no grupo controle foi Streptococcus (63,1%, em particular grupo viridans), seguido dos gêneros Staphylococcus (11,3%) e Neisseria (7,5%). No grupo da Amoxicilina, os mais freqüentes isolados foram os estreptococos do grupo viridans (44,4%), que pertencia ao grupo S. mitis, seguido por bactérias anaeróbias obrigatórias, tais como Peptostreptococcus spp. (11,1%) e Prevotella spp. (11,1%). No grupo da Clindamicina, os mais freqüentes gêneros de bactérias foram os Streptococcus (58,5%), particularmente grupo viridans, seguido dos gêneros Neisseria (14,8%) e Prevotella (5,9%). No grupo da Moxifloxacina, os mais freqüentes isolados foram Streptococcus viridans grupo (67,7%), seguido por Staphylococcus spp. (9,7%) e bactérias anaeróbias (9,7%). Com estes resultados os autores concluem que em nosso meio, a Amoxicilina continua a ser o antibiótico de escolha para a prevenção da bacteremia em extrações em pacientes saudáveis que não são alérgicos a ela.

Halpern e Dodson em 2007 acreditando que a administração intravenosa é a mais previsível para se alcançar os níveis de antibióticos profiláticos no sangue realizaram um estudo prático, duplo-cego, controlado com placebo e randomizado para avaliar a eficácia da droga em cirurgias de terceiros molares. A amostra era composta de 118 pacientes que foram divididos em dois grupos um com a utilização do antibiótico e outro com placebo. Os antibióticos selecionados foram a penicilina (15.000 unidades por quilo) ou, para os alérgicos à penicilina, a Clindamicina (600 mg). O placebo foi de 0,9% soro fisiológico. O antibiótico foi administrado por via intravenosa dentro de 1 hora antes da cirurgia. A eficácia do esquema profilático se

baseou na avaliação de processos infecciosos no pós-operatório como a alveolite e os abscessos. O acompanhamento foi realizado dia 5 e 14 do pós-operatório. Os resultados apontaram que a profilaxia executada é eficaz no combate á infecção e ressalta que em todos os casos em que houve um pós-operatório desfavorável os dentes foram extraídos utilizando osteotomia. Apesar dos resultados alcançados os autores acreditam que não ha nenhum estudo definitivo que apóiam ou refutam o uso de antibióticos em cirurgias de terceiros molares inferiores. E apontam que futuros esforços de pesquisa sobre o tema deverão envolver um ensaio clínico randomizado multicêntrico para comparar alternativas de terapias antimicrobianas e tentar identificar os pacientes mais susceptíveis a se beneficiar do uso de antibióticos.

Monaco et al. em 2009 realizaram um estudo que incluiu pacientes jovens submetidos à extração de terceiros molares que não apresentavam formação radicular somente coronária e avaliaram a eficácia de 2g de amoxicilina ministrada somente no pré-operatório. A decisão de basear seus estudos neste tipo de paciente foi motivada pelo fato dos estudos anteriores apresentarem muitas diferenças significativas nos ambientes de estudo, nas seleções dos casos, nos procedimentos cirúrgicos, na experiência do cirurgião bem como diferentes protocolos para a avaliação das complicações no pós-operatório. Os pacientes foram divididos em 2 grupos, o grupo teste com 32 pacientes e o grupo controle com 27 pacientes. No total foram extraídos 59 dentes todos germes do terceiro molar direito. O grupo teste recebeu 2g de Amoxicilina hora antes da cirurgia e o grupo controle não recebeu antibioticoterapia somente placebo. Complicações pós-operatórias como febre, dor, edema, presença de infecção e número de analgésicos tomados foram registrados pelo uso de um questionário preenchido pelo paciente. Os resultados mostraram que uma única dose da Amoxicilina tomada uma hora antes da cirurgia foi eficaz neste grupo de pacientes e ressaltam que desta maneira se diminui a chance de possíveis abusos do uso desta medição, que é uma das responsáveis pela resistência bacteriana aos antibióticos e concluem que o estudo teve uma grande importância porque tentou identificar, um protocolo medicamentoso para um grupo-alvo específico de pacientes. Há dez anos Monaco et al. em 1999 realizaram um primeiro trabalho avaliando a eficácia da antibioticoterapia na prevenção das complicações cirúrgicas pós-operatório de extração de terceiros molares em 141 pacientes. O estudo utilizou dois grupos, um grupo utilizou o esquema de 2g de Amoxicilina por

dia durante cinco dias pós-operatórios e o segundo grupo utilizou placebo por via oral por durante cinco dias pós-operatórios. As conclusões dos resultados mostraram que não houve diferença entre os pacientes que receberam Amoxicilina e o grupo controle na incidência de infecções pós-operatórias.

Siddiqi et al. em 2010 se apoiando em uma baixa taxa de complicação infecciosa, relatada pela literatura, e supondo a que as reações adversas da terapia antibiótica superam os possíveis benefícios, realizaram um estudo clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo em que os 100 pacientes atuaram como seus próprios controles em exodontias de terceiros molares superiores e inferiores. Os pacientes foram divididos em dois grupos. O grupo 1 recebeu 1g de Amoxicilina, 1h antes da cirurgia (pré-operatório) na primeira cirurgia. Na segunda cirurgia receberam cápsulas de placebo, ou vice-versa e o grupo 2 recebeu 1g de amoxicilina, 1h antes cirurgia, bem como 500 mg de Amoxicilina a cada 8 horas por mais dois dias no pós-operatório na primeira cirurgia. Na segunda cirurgia receberam cápsulas de placebo ou vice-versa. Variáveis como a dor, edema, presença de infecção e temperatura foram avaliados no pré-operatório e nos dias três e sete de pós-operatório. No desenho deste estudo a metodologia da boca dividida foi escolhida para facilitar a análise estatística. Apenas seis (2%) dos pacientes apresentaram infecções pós-operatórias em 380 alvéolos. No Grupo 1, quatro (2%) apresentaram infecções nos alvéolos dos quais três (2%) estavam no grupo placebo e um no grupo com antibiótico. No Grupo 2, apenas dois (1%) apresentaram infecções nos alvéolos. Ambas as infecções ocorreram no mesmo paciente. Este paciente estava tomando antibióticos (Grupo 2) na primeira cirurgia, e na segunda ele usou placebo. Todas as infecções ocorreram até o sétimo dia do pós-operatório. Os autores acreditam que infecções pós-operatórias de osso e tecidos moles é uma complicação que pode ser reduzida com uma boa técnica cirúrgica. Mas acreditam que algum tipo de contaminação bacteriana em uma intervenção cirúrgica é inevitável, quer a partir da flora bacteriana do paciente ou do ambiente, e ressaltam que o uso de profilaxia antibiótica ainda é generalizado, pois, atualmente, a prescrição relacionada à profilaxia antibiótica responde por mais de 30% das receitas nos hospitais. E concluem que este estudo mostrou que o uso de antibióticos profiláticos não tem um efeito estatisticamente significativo nas infecções pós-operatórias em cirurgias de terceiros molares, portanto recomendam que a

profilaxia antibiótica não deva ser administrada rotineiramente em pacientes saudáveis.

Rey et al. em 2010 realizaram um estudo clínico, randomizado e duplo-cego para comparar dois esquemas de administração da Amoxicilina para a remoção do terceiros molares. O estudo contou com 160 pacientes submetidos à extração de terceiros molares inferiores inclusos divididos aleatoriamente em dois grupos iguais. No grupo 1, 2g de Amoxicilina foi administrada uma hora antes do procedimento e 1g seis horas após a cirurgia. No grupo 2, os pacientes receberam 1g de Amoxicilina seis horas após a cirurgia, seguida de um grama a cada 8 horas durante 4 dias. Todos os pacientes receberam o mesmo número de comprimidos graças ao uso de placebo. Um total de 25 variáveis foram avaliadas, apesar da diferença de dose da Amoxicilina entre os dois grupos, não há diferença estatística em eventos inflamatórios e infecciosos. A taxa de infecção pós-operatória foi de 3,5%, sem diferença estatística diferenças entre os grupos. Com relação aos sintomas inflamatórios foram semelhantes em ambos os padrões de administração de antibióticos, sendo assim este estudo demonstrou que no pós-operatório terapia com a Amoxicilina não é justificado, pois não é possível obter resultados melhores do que o padrão de profilaxia pré-operatória. Este esquema de curta duração é apontado pelos autores como uma maneira de se evitar resistência bacteriana, minimizar reações do medicamento e diminuir os custos. Mas ressaltam que mais estudos multicêntricos clínicos e randomizados deveriam ser realizados para tentar se definir um padrão de paciente que mais se beneficiaria com o antibiótico.

Pasupathy e Alexander (2011) Realizaram um estudo prospectivo, randomizado, duplo cego e com placebo para avaliar a efetividade do uso de antibiótico na cirurgia de terceiro molar. Um total de 89 pacientes foram incluídos e divididos em 3 grupos: grupo 1 placebo (29 pacientes), grupo 2 Amoxicilina 1 g por via oral uma hora antes da cirurgia (31 pacientes) e grupo 3 Metronidazol 800 mg por via oral uma hora antes da cirurgia (29 pacientes). Com o intuito de homogeneizar a amostra os autores só foram realizaram cirurgias de terceiros molares inferiores mesioangulados e impactados. Os pacientes foram avaliados no sétimo dia pós-operatório e os parâmetros usados neste estudo foram a temperatura corporal e a presença de secreção purulenta, que segundo os autores são indícios clássicos de infecção da área operada. Dos 89 pacientes, 5 apresentaram sinais de infecção sendo 3 (10,33% da amostra) no grupo 1, 2 (6,45%da amostra) no grupo 2,

e nenhum (0% da amostra) no grupo 3). Considerando a mostra total a taxa de infecção foi de 5,61%. Os autores ressaltaram que os sinais clínicos de infecção se manifestaram entre os dias 2 e 3 do pós operatório e que o tamanho da amostra pode ser considerado uma limitação deste estudo, mas concluem que o trabalho não mostrou qualquer vantagem no uso rotineiro de antibióticos.

Cedrún et al. (2011) realizaram um estudo prospectivo, randomizado, duplo cego e com placebo com objetivo de avaliar e comparar a eficácia de dois regimes diferentes de amoxicilina nas complicações pós-operatórias de cirurgias de terceiros molares. Três grupos foram formados: grupo A - Amoxicilina administrada 2g no pré-operatório e placebo de 8/8hs no pós-operatório pro 5 dias, grupo B placebo pré e pós-operatório e grupo C Amoxicilina administrada no pós-operatório 500mg de 8/8hs por 5 dias e placebo pré-operatório. Foram incluídos 123 pacientes no estudo (33 homens e 90 mulheres), sendo 39 no grupo A, 40 no grupo B, e 44 no grupo C. No 7º. pós-operatório foi avaliado e quantificado o trismo, a dor, a disfagia, a temperatura corporal, e linfadenopatia e a presença de infecção. Os resultados mostraram que o esquema onde se usou antibiótico pré-e pós-operatório estatísticamente houve um menor índice de complicações do que o grupo placebo. Com relação somente aos resultados obtidos entre os 2 grupos que utilizaram antibióticos a Amoxicilina no pós-operatório se mostrou mais eficiente do que se administrada somente no pré-operatório.

3 PROPOSIÇÃO

O objetivo deste trabalho é avaliar, clinicamente, a eficácia da Amoxilicilina ministrada pós-operatória em doses múltiplas, no controle de processos infecciosos nas exodontias de Terceiros Molares Inferiores em posição 2B segundo Pell e Gregory em pacientes que receberam Amoxicilina em dose única pré-operatória.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Material humano

Foram selecionados 32 pacientes que se enquadravam nos critérios de inclusão e não se enquadravam nos critérios de exclusão, independente do gênero, nível cultural ou sócio econômico para a realização de 64 procedimentos cirúrgicos.

4.2 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão foram:

- Os pacientes serem considerados saudáveis conforme anamnese.
- Apresentar pressão arterial sistólica abaixo de 140 mmHg e diastólica abaixo de 90 mmHg.
- Apresentar freqüência cardíaca entre 70 -/+ 20 batimentos /minuto.
- Ter idade entre 16 e 40 anos de idade.
- Apresentar temperatura corporal média de 36.8 °C
- Não apresentar sinais clínicos de infecção ou inflamação na região dos terceiros molares inferiores.
- Apresentar os dois Terceiros Molares inferiores com indicação de exodontia, classificado como 2B segundo Pell e Gregory (1933) (Quadro 4.1) e com simetria de posição entre os dois lados (Figura 4.1).

Classificação de Pell e Gregory.	
Classe I	Existe espaço suficiente entre o ramo e a distal do segundo molar para a acomodação do diâmetro mesio distal do terceiro molar
Classe II	O espaço entre o segundo molar e o ramo da mandíbula é menor que o diâmetro mesio distal do terceiro molar
Classe III	O terceiro molar está no ramo da mandíbula
A	A porção mais alta do terceiro molar está acima do plano oclusal.
B	A porção mais alta do terceiro molar está entre o plano oclusal e a linha cervical do segundo molar
C	A mais alta porção do terceiro molar está abaixo da linha cervical do segundo molar

Quadro 4.1 – Classificação de Pell e Gregory (1933)

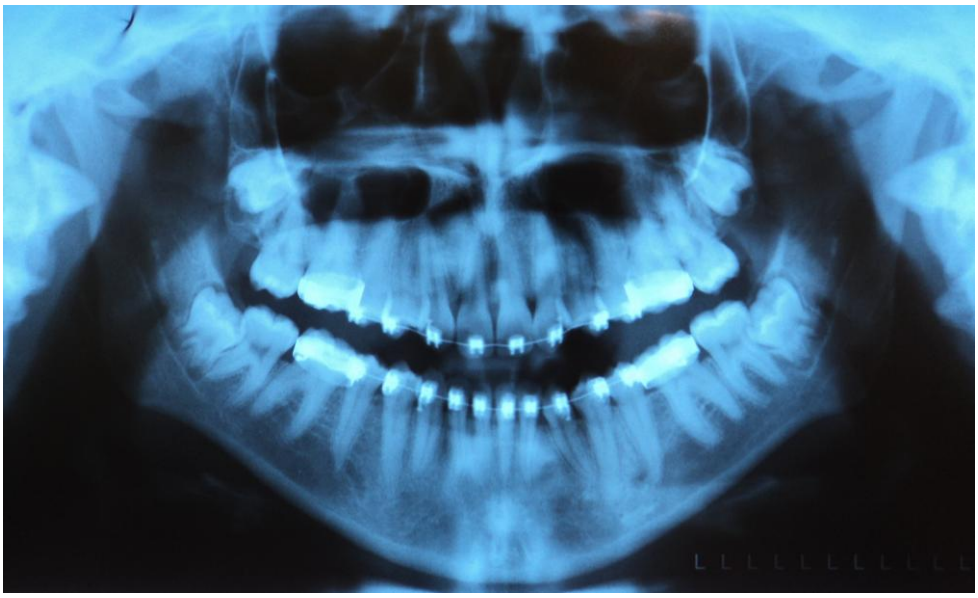

Figura 4.1 - Radiografia panorâmica mostrando disposição anatômica semelhante bilateral e classificação 2B

4.3 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- Fazer uso de medicação antibiótica a menos de 21 dias da cirurgia.
- Presença de gravidez ou em fase de amamentação.
- Apresentar insuficiência renal, diabetes, hipertensão arterial moderada ou severa, história prévia de dispepsia e úlceras gástricas e alergia as drogas usadas na pesquisa.
- Apresentar história prévia de pericoronarite ou procedimentos cirúrgicos orais anteriores na região dos Terceiros Molares Inferiores.
- Apresentar lesões ou imagens radiolúcidas, associadas aos dentes a serem extraídos.
- Utilizar as medicações de forma diferente da maneira como foi prescrita pelo Cirurgião.

4.4 Materiais permanentes

- Instrumentais cirúrgicos: Afastador de Minesota, elevadores tipo Seldin reto e curvos, elevador apicais reto, cabo de bisturí Bard Parker n. 03, Cureta de Lucas n. 85, pinça de dissecção dente de rato de 14 cm, Pinça Backaus de 13,5 cm, espátula de Freer, tesoura reta de Mayo, porta agulha Mayo Hegar de 17cm, pinça Halstead mosquito curva, seringa Carpule, cubas de inox redonda, ponta de aspirador metálico, alta rotação, Micro motor com peça reta, broca cirúrgica FG 25mm carbide tronco cônica 702, brocas para peça reta tronco cônicas 702 e Campos cirúrgicos.

- Instrumentais para exame clínico e físico: Paquímetro digital, Termômetro digital e Fio Dental.

- Infra-estrutura: Consultórios localizados na Fundação para o desenvolvimento Científico e Tecnológico da Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

4.5 Materiais de consumo

- Soro Fisiológico 0,9%, seringa hipodérmica de 20 ml, fio de sutura de Seda 4.0, lâmina de bisturi número 15, gase estéril, luva estéril, filme de Rx periapical.

4.6 Medicações

- Amoxilicilina cápsula 500mg Novocilin® Ache
- Clindamicina cápsula 300mg Dalacin C® Pfizer
- Gluconato de Clorhexidina 0,12% colutório Periogard® Colgate
- Paracetamol com Fosfato de Codeína comprimido 30 mg Tylex® Janssen-Cilag
- Dipirona Sódica com Cloridrato de Adifenina e Cloridrato de Prometazina gotas Lisador® Farmasa
- Iodopovidona tópico Polvidine® Vic Pharma
- Mepivacaina 2% com adrenalina 1:100.000 Mepiadre® DFL
- Amido cápsula 500mg placebo

4.7 Técnica cirúrgica

Todos os pacientes foram submetidos às seguintes manobras cirúrgicas:

- Antissepsia extra-oral com Iodo Polvidine
- Antissepsia intra-oral com Periogard®
- Colocação de campos cirúrgicos estéreis

- Anestesia pterigomandibular
- Anestesia infiltrativa terminal do nervo bucal
- Incisão para realização de retalho muco periostal se estendendo do ramo mandibular até a distal do primeiro molar onde foi realizada uma incisão relaxante
- Descolamento do retalho
- Osteotomia na tábua óssea vestibular e distal do Terceiro Molar inferior com espessura igual a da broca e profundidade suficiente para alcançar a medular óssea
- Odontossecção da porção medial da coroa quando necessário
- Luxação e avulsão do dentes com elevadores
- Irrigação com Soro Fisiológico
- Sutura

4.8 Grupo da Pesquisa

Grupo 1 (único), o paciente recebeu em um dos lados operados, uma dose pré-operatória de Amoxicilina 1g e mais doses múltiplas de 500mg de Amoxicilina de 8/8hs por mais sete dias no pós-operatório. No outro lado operado uma dose pré-operatória de Amoxicilina 1g e mais doses múltiplas de placebo de 8/8hs por mais sete dias no pós-operatório.

4.9 Fluxograma da Pesquisa

Os pacientes escolhidos para o estudo foram selecionados por um único Cirurgião-Dentista especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial que realizou à anamnese, o exame clínico, o exame físico, o exame radiográfico, informou sobre o objetivo os riscos e benefícios da pesquisa e apresentou o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE – Apêndice A), respeitando o protocolo aprovado no parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da FOUSP (Anexo A). Este mesmo cirurgião realizou o exame clínico inicial e final dos parâmetros pesquisados preenchendo a ficha de avaliação (Apêndice B) e distribuiu a medicação antibiótica ou placebo pós-operatório aleatoriamente ao paciente sem ter conhecimento do que

estava distribuindo. Portanto durante a pesquisa o paciente recebia 2 frascos idênticos com comprimidos idênticos com a inscrição medicamento 1 ou 2 e o número do paciente na pesquisa, as cápsulas de placebo e antibióticos foram segadas por uma Cirurgiã-Dentista que era a única que tinha a informação sobre o conteúdo dos frascos até o fim da coleta dos dados da pesquisa. Os pacientes envolvidos no estudo foram operados pelos alunos do Curso de Especialização em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofaciais, na FUNDECTO-FOUSP, sob supervisão dos professores assistentes responsáveis pelas cirurgias. Assim, existiu mais de um cirurgião envolvido na pesquisa, mas cada paciente foi obrigatoriamente operado pelo mesmo aluno-cirurgião em ambos os lados. Somente participaram da pesquisa os alunos do segundo ano de curso e que, portanto, apresentavam-se mais capacitados e homogêneos, tanto do ponto de vista técnico quanto de condutas, uma vez que já se encontravam há pelo menos 12 meses em atividade cirúrgica ambulatorial, sob supervisão da equipe de professores. Portanto nem o paciente, nem o cirurgião, e tampouco o pesquisador responsável que tabulou os resultados, tiveram acesso a informações de alocação dos antibióticos e dos placebos até o término da pesquisa. As duas exodontias realizadas em cada paciente foram executadas com um intervalo mínimo de vinte e oito dias (período de wash out), foram necessariamente realizadas com a mesma técnica cirúrgica e não houve uma diferença maior do que 20 minutos entre os tempos de trans-operatórios. As avaliações dos parâmetros como a Temperatura Corporal, a Abertura Bucal e Edema Facial foram registradas no pré-operatório, nos 4º. e 7º. dias pós-operatórios, e os parâmetros como a Dor, a presença de Infecção, Disfagia e a Linfadenopatia somente foram mensuradas nos 4º. e 7º. dias pós-operatórios.

Excetuando-se a medicação testada na pesquisa que segue a distribuição e a posologia relatada na descrição do grupo da pesquisa, todas as demais medicações ministradas ao paciente de forma idêntica, no pós-operatório os pacientes foram medicados com Tylex® 30 mg (codeína + paracetamol) de 6/6hs nos três primeiros dias pós-operatórios e do quarto dia até o sétimo pós-operatório os pacientes foram medicados com Lisador® 40 gotas de 6/6hs. E como medicação de resgate nos casos de infecção os pacientes receberam Clindamicina 300mg de 8/8hs por sete dias. Os dados obtidos das avaliações dos parâmetros foram tabulados em uma planilha Excel durante toda a pesquisa e submetidos a análise estatística ao final de todas as cirurgias realizadas.

4.10 Avaliação clínica da Dor

A dor foi avaliada através de aplicação de uma escala visual analógica (EVA), que consistiu em uma linha de 10 cm, numerada a cada centímetro, e com os dois extremos fechados. Um dos extremos apresenta a indicação “0” e no outro “10” (Figura 4.2) que significa respectivamente sem dor e dor insuportável. Cada paciente foi orientado a relatar o ponto que melhor correspondeu a intensidade de dor no momento da avaliação (Sriwatanakui et al.,1983).

```
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
0       1       2       3       4       5       6       7       8       9       10
```

Figura 4.2 – Representação de uma escala visual analógica

4.11 Avaliação clínica da Abertura Bucal

A abertura bucal foi medida tomando como referência a distância interincisal medida com um paquímetro digital na região dos incisivos centrais inferior e superior direito.

4.12 Avaliação clínica do Edema Facial

Para avaliar o edema, foi utilizado o método descrito por Grossi et al. (2007). A mensuração foi feita com auxílio de Fio Dental para registrar as distâncias lineares entre os pontos: Trágus / Comissura Labial e Trágus / Linha Média (Figura 4.3).

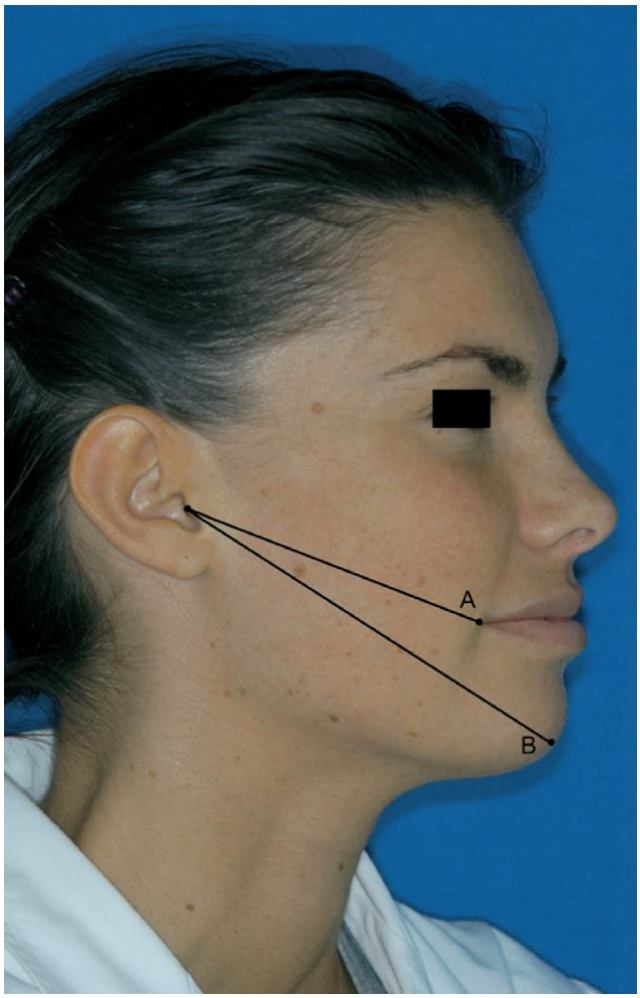

Figura 4.3 – Representação das distâncias lineares entre os pontos: Trágus / Comissura Labial e Trágus / Linha Média

4.13 Avaliação clínica da Presença de Infecção

O avaliador realizou um exame clínico loco regional e classificou com o número 0 a ausência de infecção e com o número 1 a presença de infecção. As infecções foram definidas seguindo os seguintes sinais e sintomas para alveolite: alvéolo exposto ou apresentando coagulo desorganizado, dor intensa, odor fétido e início do processo no terceiro ou quarto dia pós-operatório. Para os abscessos e celulites os sinais e sintomas avaliados nos tecidos próximo ao dentes extraídos foram: dor espontânea, dor à palpação, calor, eritema, edema, presença de secreção, presença de ponto de flutuação ou perda de função local.

4.14 Avaliação clínica da Temperatura Corporal

Foi realizada com um termômetro e considerada como normal a média de 36.8 °C e como alterada a temperatura acima desta média.

4.15 Avaliação clínica da Disfagia

Foi avaliada através do relato do paciente que poderia referir o número 0 para a ausência de disfagia, o número 1 para a disfagia a alimentos líquidos e o número 2 para disfagia a alimento líquido e sólido.

4.16 Avaliação clínica da Linfadenopatia

Foi avaliada através de um exame clínico local através da palpação da região submandibular. O examinador poderia aferir o número 1 para a presença de linfonodos palpáveis e o número 0 para a ausência de linfonodos palpáveis.

4.17 Método estatístico

O estudo dos dados demográficos (sexo e idade) foi realizado através de análise descritiva por meio do software estatístico R, na sua versão 2.13.

Na avaliação da Abertura bucal, Edema facial, Dor, Infecção, Disfagia, Linfadenopatia e da Temperatura foi utilizado o teste paramétrico t para dados pareados considerando um nível de significância de 0.05 por meio do software estatístico R, na sua versão 2.13.

5 RESULTADOS

5.1 Dados Demográficos

Um total de 32 pacientes participaram do estudo, 3 pacientes foram excluídos por não fazer o uso correto da medicação pós-operatória. Portanto foram incluídos na pesquisa e tabulados os dados de 29 pacientes (figura 5.1), com idade média de 23 anos, sendo 22 do sexo feminino e 7 do sexo masculino (gráficos 5.1 e 5.2).

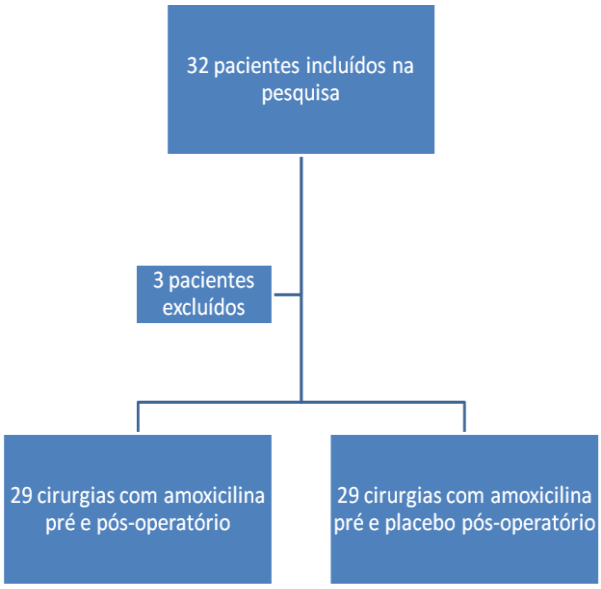

Figura 5.1 – Organograma mostrando a distribuição dos pacientes

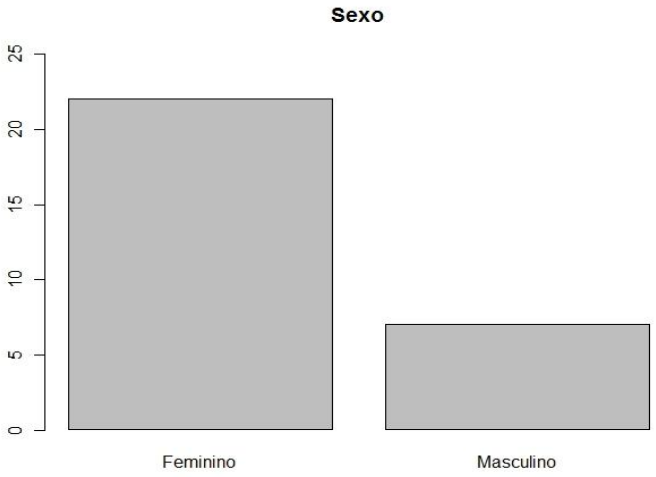

Gráfico 5.1 – Esquema gráfico mostrando a distribuição dos pacientes divididos por sexo

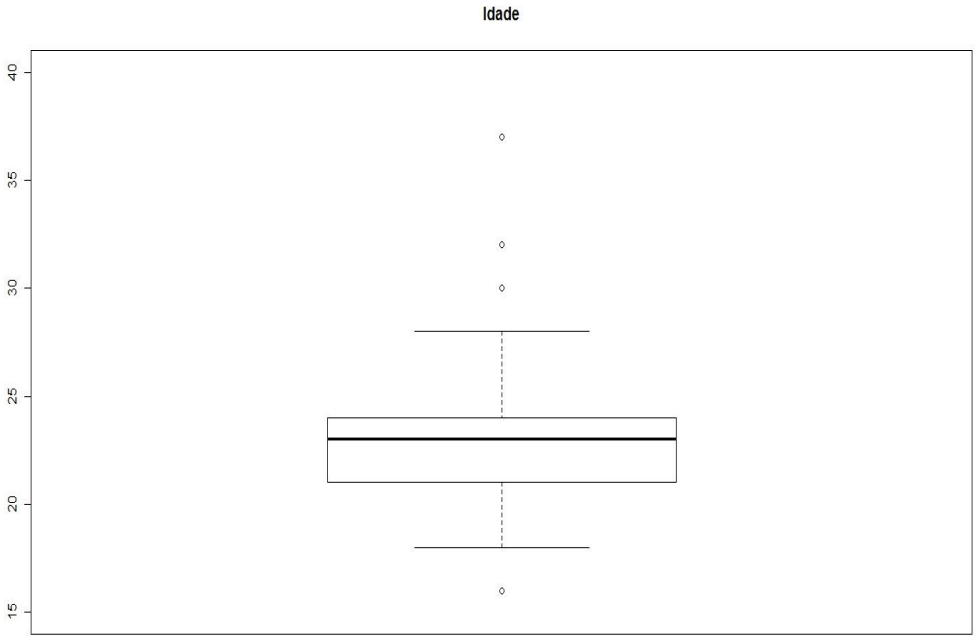

Gráfico 5.2 – Esquema gráfico mostrando a idade média de 23 anos dos pacientes

5.2 Avaliação da Dor

Analisando a escala de dor encontramos 4 pacientes com pontuação acima de 0. O primeiro paciente (1) apresentou pontuação de 2 no 7º pós-operatório em no lado que estava fazendo uso de antibiótico e apresentou um quadro de abscesso. O

segundo paciente (2) apresentou uma pontuação de 8 e 7 no 4º e 7º pós-operatório respectivamente no lado que estava fazendo uso de placebo e apresentou um quadro de alveolite e uma pontuação de 2 no lado teste sem apresentar sinais de infecção. O terceiro paciente (3) apresentou uma pontuação de 7 e 5 no 4º e 7º pós-operatório respectivamente no lado que estava fazendo uso de placebo e apresentou um quadro de alveolite e do lado teste apresentou uma pontuação de 4 e 3 no 4º e 7º pós-operatório respectivamente e apresentou um quadro de alveolite também. O quarto paciente (4) apresentou uma pontuação de 1 no lado que estava fazendo uso de placebo (tabela 5.1). A avaliação das pontuações encontramos uma diferença de 0,03% se considerada a população de estudo entres os pacientes que sentiram dor significativa (pontuação da escala maior que 4), considerando os testes estatísticos, foi obtido o p-valor de 1 de maneira que a hipótese de igualdade de tratamentos não pode ser rejeitada.

4º dia pós-operatório	Placebo	Teste
Paciente 1	Dor 0	Dor 0
Paciente 2	Dor 8	Dor 0
Paciente 3	Dor 7	Dor 3
Paciente 4	Dor 0	Dor 0

7º dia pós-operatório	Placebo	Teste
Paciente 1	Dor 0	Dor 2
Paciente 2	Dor 7	Dor 2
Paciente 3	Dor 5	Dor 4
Paciente 4	Dor 1	Dor 0

Tabela 5.1 – Mostrando a distribuição dos 4 pacientes que relataram dor divididos pelo uso do placebo ou do Antibiótico (teste) no pós-operatório e a pontuação registrada referente a dor em cada um destes pacientes

5.3 Avaliação da Abertura Bucal

Os pacientes apresentaram abertura bucal média de 47 mm em ambos os lados no pré-operatório. No 4º pós-operatório o lado placebo obteve uma abertura de 2 mm maior em relação ao lado teste em termos da mediana, entretanto no 7º pós-

operatório foi observado o oposto tendo o lado teste uma abertura 2 mm maior (gráfico 5.3).

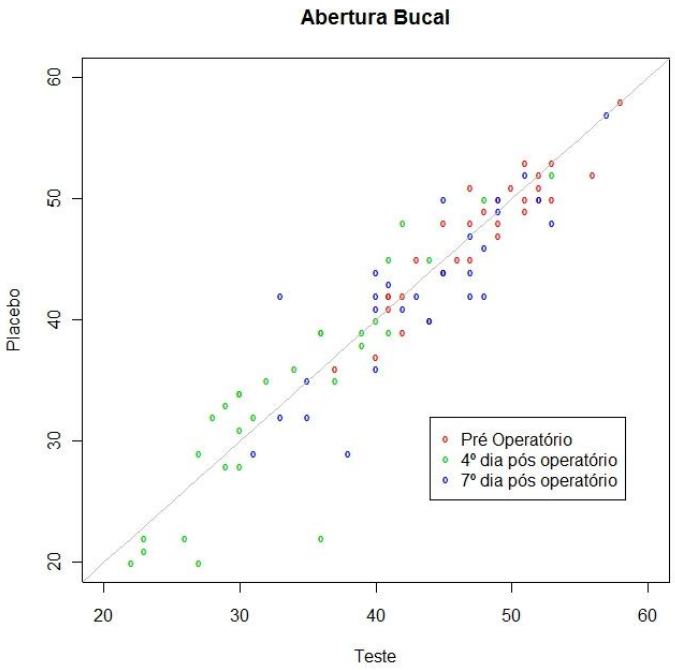

Gráfico 5.3 – Esquema gráfico mostrando a relação da abertura bucal do lado teste com o lado placebo

Realizando a análise estatística foi observado que no 4º pós-operatório, no lado teste, os pacientes possuíam uma abertura bucal de aproximadamente 71% do que possuíam no momento precedente a cirurgia, enquanto que no lado placebo 72%. No 7º pós-operatório os pacientes haviam recuperado 92% e 90% da abertura, nos lados teste e placebo respectivamente. Comparando os resultados não foram observadas evidências suficientes para rejeitar a hipótese de igualdade dos tratamentos (p-valor = 0.5 para o 4º dia e 0.38 para o 7º pós-operatório).

5.4 Avaliação do Edema Facial

- Medida Tragus Comissura (TC): O lado teste apresentou mediana menor em relação ao lado placebo, nos dois momentos pós-operatórios considerados, porem

no 7º pós-operatório o lado placebo apresentou uma menor variabilidade em termos absolutos (gráfico 5.4).

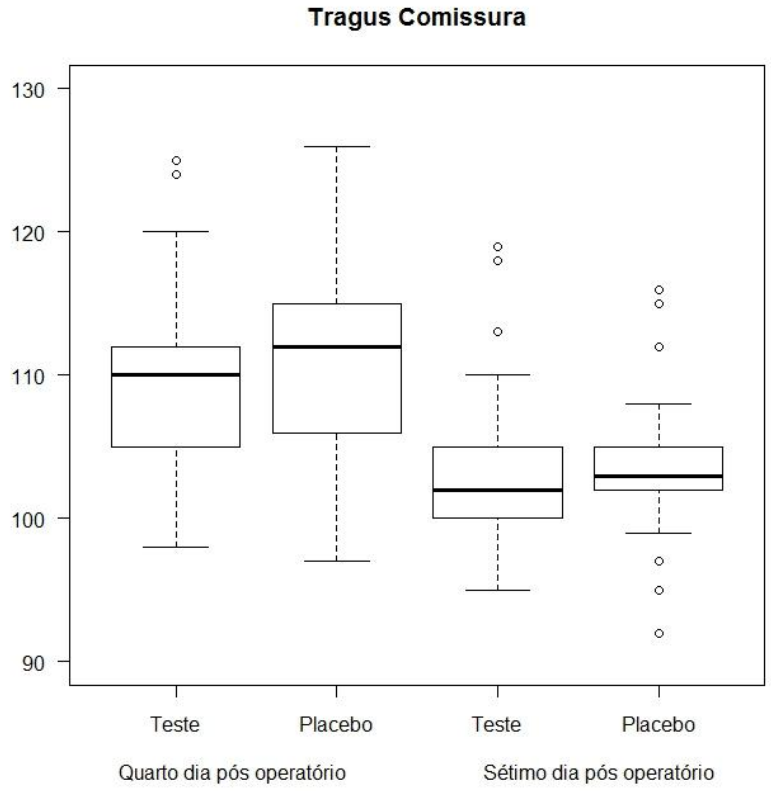

Gráfico 5.4 – Esquema gráfico mostrando a relação das medianas obtidas na mensuração do edema facial no lado teste e placebo da linha entre o Trágus e a Comissura no 4º. e 7º dias pós-operatório

Realizando a análise estatística no 4º pós-operatório foi observado um edema de 8% no lado teste e 9% no lado placebo, em relação às medidas apresentadas pelo paciente no pré-operatório. Considerando o 7º pós-operatório ambos os lados apresentaram um aumento de 2%. O teste estatístico para a hipótese de igualdade de tratamentos apresentou um p-valor de 0.12 para as medidas obtidas no 4º pós-operatório e 0.91 para o 7º, logo, a diferença entre os tratamentos não foi estatisticamente significativa.

Medida Tragus Linha Média (TLM): Apenas no 4º pós-operatório foi observada diferença entre os tratamentos, tendo o lado teste apresentado menor mediana e variabilidade (gráfico 5.5).

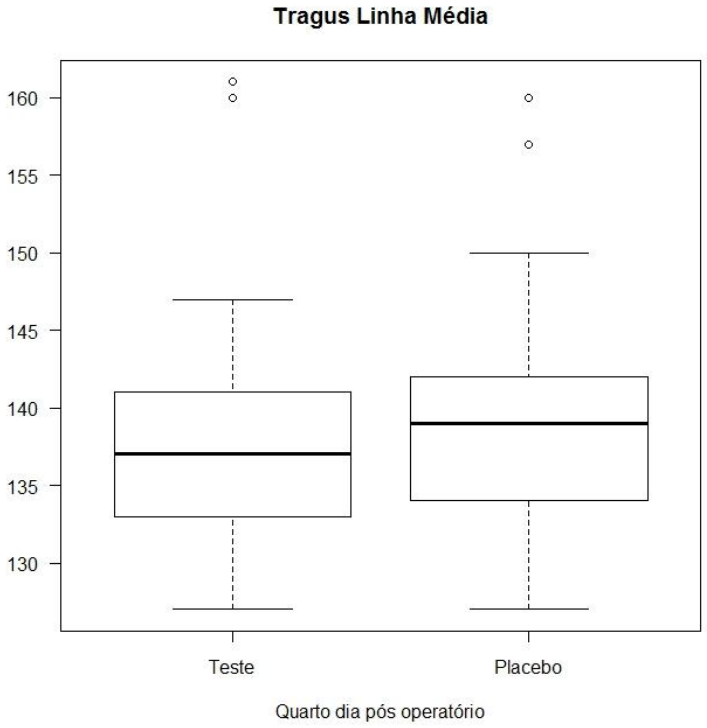

Gráfico 5.5 – Esquema gráfico mostrando a relação das medianas obtidas na mensuração do edema facial no lado teste e placebo da linha entre o Trágus e a Linha Média no 4º. dia pós-operatório

Considerando a normalização discutida anteriormente, obteve-se que no 4º pós-operatório ambos os lados apresentaram medidas de TLM 5% maior que as observadas antes da cirurgia, enquanto que no 7º pós-operatório foi observado que o lado tratamento apresentou um inchaço de 2%, enquanto que no lado placebo foi observado 1%. Considerando os testes estatísticos, foram obtidos os p-valores de 0.93 e 0.22, para o 4º e 7º pós-operatórios respectivamente, de maneira que a hipótese de igualdade de tratamentos não pode ser rejeitada.

5.5 Avaliação da Presença de Infecção

Quadro infeccioso foi diagnosticado em uma paciente que estava fazendo uso de antibiótico e apresentou um quadro de abscesso no 7º pós-operatório, em uma paciente que estava fazendo uso de placebo e apresentou um quadro de alveolite no

4º pós-operatório, em uma paciente que apresentou um quadro de alveolite nos dois lados operados a partir do 4º pós-operatório e em um paciente que estava fazendo uso de antibiótico 40 dias após a cirurgia (Tabela 5.2). Com isto encontramos uma porcentagem de 10,34% dos pacientes que utilizaram antibióticos desenvolveram quadros infecciosos e 6,89% dos pacientes que utilizaram placebo desenvolveram quadros infecciosos. Esta diferença percentual entre os pacientes que apresentaram quadros infecciosos corresponde a 0,03% da população de estudo, considerando os testes estatísticos, foi obtido o p-valor de 1 de maneira que a hipótese de igualdade de tratamentos não pode ser rejeitada.

4º dia pós-operatório	Placebo	Teste
Apresentou infecção	2 pacientes	1 paciente
Não apresentou infecção	27 pacientes	28 pacientes

7º dia pós-operatório	Placebo	Teste
Apresentou infecção	2 pacientes	2 pacientes
Não apresentou infecção	27 pacientes	27 pacientes

Tabela 5.2 – Mostrando a distribuição dos pacientes que apresentaram sinais de infecção divididos pelo uso do placebo ou do Antibiótico (teste) no pós-operatório

5.6 Avaliação da Temperatura Corporal

Não foi observada nenhuma alteração em ambos os tratamentos, portanto não houve diferença.

5.7 Avaliação da Disfagia

Não foi observada nenhuma alteração em ambos os tratamentos, portanto não houve diferença.

5.8 Avaliação da Linfadenopetia

Não foi observada nenhuma alteração em ambos os tratamentos, portanto não houve diferença.

6 DISCUSSÃO

Os resultados encontrados em nossa pesquisa são semelhantes aos resultados de alguns trabalhos clínicos publicados na literatura, em que se avalia a eficácia dos antibióticos em exodontias de terceiros molares inferiores e que concluem que não há a necessidade de se usar esta droga no pós-operatório destas cirurgias.

Os estudos clínicos randomizados (ECR) consistem em um tipo de estudo experimental desenvolvido em seres humanos, que visa o conhecimento do efeito de intervenções em saúde (Souza, 2009), na hierarquia dos estudos científicos em saúde, pode-se dizer que os estudos clínicos randomizados são, dentre os estudos primários, os de maior relevância para a clínica (Ren; Malmstron, 2007). Podemos, portanto, considerá-los como uma das ferramentas mais importantes para a obtenção de trabalhos que visam resultados voltados para a prática clínica. Com o intuito de se discutir com qualidade, nossa revisão de literatura, contemplou quase na sua totalidade estudos que eram ensaios clínicos, prospectivos, randomizados, duplo-cegos e com placebo, semelhantes ao da nossa pesquisa.

O desenho encontrado em todos os trabalhos com exceção do artigo de Siddiqi et al em 2010 são ECR de grupos paralelos em que o estudo é baseado em 2 ou mais grupos de estudos em que há pessoas diferentes compondo os grupos controle e os grupos de tratamentos. Em nossa pesquisa optamos por utilizar um desenho de ECR denominado cruzado (cross over) em que testamos nossa hipótese em um mesmo indivíduo. Neste tipo de desenho o individuo é o seu próprio controle (Meechan; Seymour, 1993; Souza, 2009; Siddiqi et al., 2010) e para a avaliação dos dados obtidos aplicamos uma análise emparelhada ao invés de uma análise realizada entre grupos independentes este recurso é de grande relevância, pois aumenta o poder estatístico e possibilita testar hipóteses com um menor número de pacientes (Souza 2009; Siddiqi et al., 2010), isto é devido ao fato de que os dados coletados do grupo de tratamento e do controle não sofrem variações por diferenças genéticas e ou psicológicas uma vez que as intervenções são realizadas sobre o mesmo indivíduo. Na tentativa de diminuir outro importante viés que é a diferença de técnica cirúrgica durante a exodontia e a variabilidade de posicionamento dental, que influenciam diretamente na quantidade de trauma trans-operatório, optamos em

nossa pesquisa selecionar dentes que apresentavam, radiograficamente, a mesma posição, e o mesmo cirurgião operou os dois lados do paciente. Ficando assim as conclusões dos dados obtidos exclusivamente por variações encontradas no fato que está sob investigação que é a eficácia da medicação antibiótica. Diante dessas observações, o desenho do estudo torna-se uma questão importantíssima na análise e interpretação dos resultados dos ensaios clínicos, disponíveis na literatura, pois estas negligências com relação á variabilidade genética, psicológica e do posicionamento dental podem trazer resultados falso negativo e interpretações equivocadas sobre a eficácia dos antibióticos.

Siddiqi et al. em 2010 foram os únicos que testaram a eficácia da Amoxicilina usando um desenho cruzado, os autores para testarem duas hipóteses fizeram um grupo para cada, isto se deve ao fato de que os pacientes possuem somente um terceiro molar inferior de cada lado, portanto só poderá sofrer duas exodontias. Esta limitação do número de grupos é uma desvantagem deste desenho quando utilizado em cirurgias de terceiros molares em que se pensa em avaliar a eficácia do uso dos antibióticos, pois a prescrição desta droga neste tipo de procedimento, levando-se em conta o momento da administração, pode ser realizada de três maneiras: administrado somente no pré-operatório, somente no pós-operatório ou administrado no pré e pós-operatório. Somado a isto ainda existem vários tipos de antibióticos e várias posologias para sua utilização, o que possibilita a formulação de várias hipóteses para seu uso.

Em nossa pesquisa testamos apenas uma hipótese para isto realizamos o cruzamento de dados de um grupo com em que os pacientes receberam em uma primeira cirurgia 1g em dose única de Amoxicilina no pré-operatório e 500mg de Amoxicilina de 8/8hs por sete dias no pós-operatório e em uma segunda cirurgia recebeu 1g em dose única de Amoxicilina no pré-operatório e placebo de 8/8hs por sete dias no pós-operatório, com isto somente encontramos dados para avaliar a efetividade clínica da antibióticoterapia pós-operatória em pacientes que fizeram uso de antibiótico pré-operatório. Este fato não tira a importância de nossa pesquisa, pois na comparação entre os riscos de se administrar uma dose única e se utilizar múltiplas doses, é a medicação estendida por alguns dias no pós-operatório que acarreta mais riscos a saúde dos pacientes como a indução de resistência bacteriana.

A decisão inicial de qual antibiótico utilizar durante o tratamento do paciente que se submeterá a exodontia do terceiro molar inferior é uma decisão empírica, visto que é conhecida a microbiota possivelmente causadora da infecção e conhecido o espectro de ação dos antibióticos disponíveis no mercado (Topaziam, 1997; Peterson et al.,2000; Dios et al., 2007), a Literatura possui um grande número de trabalhos sobre o tema que utilizam a Amoxicilina como o antibiótico de escolha e esta foi a opção usada em nossa pesquisa, esta medicação que pertencente ao grupo da Penicilina é ainda apontada como o medicamento de primeira escolha para o combate as bactérias causadoras de infecção odontogênica (Dios et al., 2007) e é a medicação que adotamos em nossa clínica para medicar pacientes submetidos à extração de terceiros molares.

Dentes como os terceiros molares inferiores podem ser encontrados em uma grande variedade posições na mandíbula, o que dificulta padronizarmos uma técnica cirúrgica uniforme para todos os casos. O conceito de que quanto mais impactado dentro da mandíbula maior a probabilidade da exodontia ter um pós-operatório mais doloroso e com possibilidade de evoluir com uma infecção parece ser um consenso entre os cirurgiões. Na literatura encontramos trabalhos como os de Bergdahla e Hedstromb (2004), Ataoglu et al. (2006), Monaco et al. (1999) e Siddiqi et al. (2010) com uma visão muito simplista que comparam dados adquiridos em cirurgias de terceiros molares inferiores em posições diferentes ignorando as variedades de técnica e trauma cirúrgico. Por outro lado também encontramos trabalhos como os de Piecuch et al. (1995), Delilbasi et al. (2002) e Monaco et al. (2009) que padronizam os procedimentos cirúrgicos visando encontrar a resposta sobre a eficácia dos antibióticos em grupos específicos de terceiros molares inferiores. Esta preocupação em padronizar o ato cirúrgico também esteve presente em nossa pesquisa. Uma das classificações de posição dos terceiros molares mais difundidas é a proposta por Pell e Gregory (1933) que relaciona o terceiro molar inferior com a oclusal do segundo molar e a borda anterior do ramo mandibular. Tomando como base esta classificação podemos ter uma noção das manobras cirúrgicas necessárias para a remoção destes dentes e também do grau de dificuldade da cirurgia. Piecuch et al. (1995), Poeschl et al. (2004), Martin et al. (2005), Arteagoitia et al. (2005), Lacasa et al. (2007) e Halpern e Dodson (2007) apontam em seus trabalhos que as exodontias que necessitam de osteotomias podem ter uma maior chance de evoluir com um quadro infeccioso. Assim podemos mensurar o risco de

infecção pós exodontia em virtude da inclusão óssea dos terceiros molares. Para nossa pesquisa escolhemos dentes na posição 2B, que para serem extraídos necessitam de osteotomias vestibular e distal, o que proporciona um risco médio de infecção teoricamente. Na revisão da literatura encontramos os trabalhos de Poeschl et al. (2004) e Arteagoitia et al. (2005) que operaram e avaliaram exodontias de dentes em posição semelhante à 2B e apontaram efeitos benéficos da utilização de antibióticos nestas cirurgias, por outro lado Delilbasi et al. (2002) e Pasupathy e Alexander (2011) não encontraram evidencias que favoreçam a utilização de antibióticos na exodontia de dentes nesta posição e esta foi a mesma conclusão que tivemos em nossa pesquisa.

O conhecimento sobre a identificação de processos infecciosos é o principal fator da nossa avaliação pós-operatória, para isto conhecer a fisiopatologia da infecção pós-operatória nos alvéolos e nos tecidos adjacentes é fundamental. Em nossa pesquisa os pacientes selecionados não poderiam apresentar nenhum sinal de inflamação ou infecção na área a ser operada ou sistemicamente, independente dos dentes estarem inclusos ou semi inclusos, apesar de que alguns autores como Bergdahla e Hedstromb (2004) acreditarem que dentes semi-erupcionados apresentam uma maior propensão a infecção pós-operatória por apresentarem colonização bacteriana nos tecidos pericoronários, mas isto ainda não é comprovado cientificamente.

Em nossa pesquisa no momento da cirurgia não havia uma infecção ou inflamação instalada os primeiros sinais e sintomas de infecção, caso ocorressem, só começariam a se manifestar clinicamente no mínino no 3º ou 4º dia pós-operatório, pois este é o período que se leva desde o momento do início do trauma cirúrgico, que é a porta de entrada das bactérias nos tecidos, até elas se proliferarem alcançando um número suficiente que cause um desequilíbrio entre o processo de reparação tecidual e a proliferação bacteriana causando a infecção. O trauma cirúrgico da extração de terceiros molares inferiores gera uma reação inflamatória que tem seu ápice nas primeiras 48 hs e após 72 hs, do trauma cirúrgico, espera-se que esteja atenuada e em regressão. Esta reação inflamatória gera edema na região vestibular e massetérica, dor e trismo, que via de regra também segue este parâmetro temporal de instalação e regressão. Entre os parâmetros avaliados em nossa pesquisa a dor e a avaliação clínica da infecção foram os únicos que se apresentaram alterados. Com relação ao edema facial,

abertura bucal, disfagia, linfadenopatia e a temperatura não sofreram alterações que poderiam ser consideradas relevantes para apontar uma diferença entre o lado teste e o controle.

A dor pós-operatória é um parâmetro importante nesta investigação visto que os quadros infecciosos sempre são acompanhados de manifestações álgicas que nos casos das alveolites são descritos como intensas e nos abscessos e celutites como intensas à palpação (Sekhar et al. 2001; Bergdahla e Hedstromb 2004; Peterson et al.,2000; Topazian, 1997)

Em nossa pesquisa as únicas medicações que utilizamos visando modular os sinais da inflamação foram o Tylex nas primeiras 72hs e a partir do 4º pós-operatório o Lisador que atuam principalmente na diminuição da dor. Portanto o fim da utilização da medicação Opióde coincide com o início de um processo infeccioso, caso este esteja presente após a cirurgia, e neste momento a única medicação analgésica que o paciente estava tomando era o Lisador que é uma medicação fraca para o alívio da dor e que dificilmente conseguiria mascarar um quadro álgico instalado devido à presença de infecção. Com isto acreditamos que a mensuração da dor através da EVA no 4º pós-operatório foi valiosa em nossa pesquisa visto que resultados obtidos foram fundamentais no auxilio ao diagnóstico do processo infeccioso e acreditamos que nos trabalhos de Sekhar et al. (2001), Poeschl et al. (2004), Ataoglu et al. (2006), Kaczmarzyk et al. (2007), Halpern e Dodson (2007), Pasupathy e Alexander (2011) e Cedrún et al. (2011) que fizeram suas avaliações pós-operatórias da dor em outros dias os pesquisadores perderam um parâmetro importante na avaliação de possíveis processos infecciosos que poderiam estar presentes em seus pacientes tornando seus resultados discutíveis.

A avaliação clínica da infecção apesar de ser muito questionada quanto a sua validade científica por ser um parâmetro que sofre certa subjetividade esta presente na maioria dos trabalhos encontrados na literatura, apoiado no fato de que quadros infecciosos no pós-operatório dos terceiros molares são diagnosticados basicamente através de parâmetros clínicos ficando quase que inviável sua avaliação laboratorial devido ao fato de não haver alterações de ordem sistêmicas na maioria das infecções odontogênicas e como podemos observar em nossa pesquisa a maioria dos parâmetros que mensuramos também não sofreram alterações mesmo nos pacientes que apresentaram infecções instaladas.

Em nossa pesquisa os quadros de infecções ficaram restritos a quatro pacientes, uma paciente apresentou um quadro de alveolite que foi identificado no 4º pós-operatório no lado em que fazia uso de placebo, uma paciente que apresentou um quadro de abscesso diagnosticado no 7º pós-operatório no lado em que fez o uso do antibiótico, um paciente que apresentou um abscesso de início tardio diagnosticado após 40 dias da extração do lado em que fez o uso também do antibiótico e em uma paciente que apresentou alveolite dos dois lados operados a partir do 4º pós-operatório. Este índice de infecção aponta que a medicação antibiótica pós-operatória em nossa pesquisa foi desnecessária, resultado também apontado pelos trabalhos de Sekhar et al. (2001), Hill (2005), Ataoglu et al. (2006), Kaczmarzyk et al. (2007), Monaco et al. (1999) Siddiqi et al. (2010) e Rey et al. (2010).

Avaliamos e mensuramos alguns aspectos fisiológicos dos pacientes como a Temperatura Corpórea, a linfadenopatia e a disfagia. Estes parâmetros quando alterados são sinais típicos de presença de infecção no organismo, mas não houve alteração em nenhum destes parâmetros mesmo nos casos em que o paciente apresentou sinais de infecção e de fato estes parâmetros não apresentaram variações estatisticamente significativas em nenhum dos artigos que se propuseram a mensurá-los.

7 CONCLUSÃO

A administração de amoxicilina em dose única pré-operatória e em doses múltiplas pós-operatórias não se mostrou mais eficaz do que a administração somente em dose única pré-operatória com relação aos parâmetros clínicos avaliados nas exodontias de terceiros molares inferiores.

REFERÊNCIAS[1]

Alanis AJ. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? Arch Med Res. 2005; 36:697–705.

Altemeier AW, Culbertson RW, Vetto M. Prophylactic antibiotic therapy. Arch Surg 1955: 71: 2–6.

Andrade ED, Terapêutica medicamentosa em odontologia. 2ª. Edição: São Paulo. Artes Médica; 2008.

Arteagoitia I, Diez A, Barbier L, et al: Efficacy of amoxicillin/clavulanic acid in preventing infectious and inflammatory complications following impacted mandibular third molar extraction.Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod .2005;100:e11

Ataoglu H, Oz GY, Candirli C, Kiziloglu D. Routine antibiotic prophylaxis is not necessary during operations to remove third molars. Br J Oral and Maxillofac Surg. 2006;46:133–5.

Bergdahl M, Hedstr¨omb L.Metronidazole for the prevention of dry socket after removal of partially impacted mandibular third molar: a randomised controlled trial. Br J Oral and Maxillofac Surg. 2004; 42:555-8.

Bratzler DW, Houck PM.Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. Am J Surg. 2005;189:395–404.

Bystedt H, Nord CE, Nordenram A.Effect of azidocillin, erythromycin, clindamycin and doxycyline on postoperative complications after surgical removal of impacted madibular third molar. Int J Oral Surg 1980:9:157–65.

Cedrún JLL, Pijoan JI, Fernández ,. Santamaría J, Hernandez G. Efficacy of Amoxicillin Treatment in Preventing Postoperative Complications in Patients Undergoing Third Molar Surgery: A Prospective, Randomized, Double-Blind Controlled Study. J Oral Maxillofac Surg. 2011; 69::e5-e14.

[1] De acordo com Estilo Vancouver.

Dios PD, Carmona T, Posse JL, Henrıquez JM, Feijoo JF, Fernandez MI. Comparative Efficacies of Amoxicillin, Clindamycin, and Moxifloxacin in Prevention of Bacteremia following Dental Extractions. Antimicrobial
Agents and Chemotherapy. 2007. 2996–3002.

Delilbasi C, Saracoglu, Keskin A. Effects of 0.2% chlorhexidine gluconate and amoxicillin plus clavulanic acid on the prevention of alveolar osteitis following mandibular third molar extractions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002.94:301-4.

George EP, Hunter JS, Hunter GW. “Statistics for Experimenters: Design, Innovation and Discovery”. Jony Wiley 2005.

Grossi GB, Maiorana C, Garramone RA, Borgonovo A, Beretta M, Farronato D, Santoro F. Effect of Submucosal Injection of Dexamethasone on Postoperative Discomfort After Third Molar Surgery: A Prospective Study. J Oral Maxillofac Surg. 2007; 65:2218-2226.

Halpern LR, Dodson TB. Does Prophylactic Administration of Systemic Antibiotics Prevent Postoperative Inflammatory Complications After Third Molar Surgery?J Oral Maxillofac Surg. 2007;65:177-85.

Hill M. No benefit from prophylactic antibiotics in third molar surgery. Evidence-Based Dentistry.2005; 6: 10.

Jorge WA, Odontologia Hospitalar. São Paulo: Med Book 2010

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. 2007; 36: 417–22.

Lacasa J, Jimenez J, Ferras V, et al. 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. 2007;36:321–7.

MacGregor AJ, Addy A. Value of penicillin in the prevention of pain, swelling and trismus following the removal of ectopic mandibular third molars. Int J Oral Surg 1980:9; 166–72.

Martin MV, Kanatas AN,Hardy P.Antibiotic prophylaxis and third molar surgery. Br Dent J. 2005;198:327-30.

Meechan JG, Seymour RA. The use of third molar surgery in clinical pharmacology. Br J Oral and Maxillofac Surg. 1993;31:360–65

Monaco G, Staffolani C, Gatto MR,Checchi L. Antibiotic therapy in impacted third molar surgery. Eur J Oral Sci 1999;107: 437–41.

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):1467-72.

Morettin, PA, Oliveira W. “Estatística Básica”. São Paulo: Saraiva; 2006.

Pasupathy S, Alexander M. Antibiotic Prophylaxis in Third Molar Surgery.
J Craniofac Surg 2011;22: 551-3

Pell G, Gregory B. Impacted mandibular third molars: Classification and modified techniques for removal. Dent Digest. 1933;39:330-8.

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

Piecuch JF, Arzadon J, Lieblich SE. Prophylactic antibiotics for third molar surgery. J Oral Maxillofac Surg 1995:53:53–60.

Poeschl PW, Eckel D, Poeschl E. Postoperative prophylactic antibiotic treatment in third molar surgery — a necessity? J Oral Maxillofac Surg 2004; 62:3–8.

Ren Y, Malmstrom HS. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in third molar surgery: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. J Oral Maxillofacial Surg. 2007;65:1990-1.

Rey RL, Búa JA, Cembranos JLLC, Roca CM, Díaz SP, Soliva SS. 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. 2010 Jul 1;15 (4):e633-8.

Schwartz AB, Larson EL. Antibiotic prophylaxis and postoperative complications after tooth extraction and implant placement: A review of the literature. J Dent 2007;35:881-8.

Scriwatanakui K, Kelvie W, Lasagna L, Calimum JF, Weis OF, Meita G. Studies with different types of visual analog sclaes for measurement of pain. Clin Pharmacol Ther. 1983;34:235-9

Seabra FRG, Seabra MBG, Seabra GE. Antibiotic prophylaxis in periodontal surgery Odontologia. Clín Científ. 2004;3(1):11-6.

Sekhar C, Narayanan V, Baig M. Role of antimicrobials in third molar surgery: prospective, double blind, randomized, placebo-controlled clinical study. Br J Oral Maxillofac Surg. 2001;31:134–7

Siddiqi A, Morkel JA, Zafar Z. Antibiotic prophylaxis in third molar surgery: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial using split-mouth technique. Int J Oral Maxillofac Surg. 2010;39:107–14.

Silveira HM, Ramos JR JWN, Pereira RA. Profilaxia antibiótica para remoção de terceiros molares. Rev Bras Odontol. 2003;60(3):188-91.

Souza RF. O que é um estudo clínico randomizado? Medicina (Ribeirão Preto). 2009; 42 (1): 3-8 disponível em: www.fmrp.usp.br/revista

Topazian RG. Infecções maxilofaciais e orais. 3ª. Ed. São Paulo: Santos; 1997.

Wilson W et al. Prevention of infective endocardits: guidelines from the American Heart Association Circulation. Hagerstown. 2007;116(15):1736-54.

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido

1 - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

NOME_____ ___ SEXO: M ☐ F ☐
DATA DE NASCIMENTO: ____/____/_____ DOCUMENTO IDENTIDADE N°_____
ENDEREÇO: _____ COMPLEMENTO_____
BAIRRO: _____ CIDADE: _____
CEP: _____ TELEFONES: _____

2 – ESCLARECIMENTOS SOBRE A PESQUISA, RISCOS E BENEFÍCIOS ESPERADOS

Você esta sendo convidado(a) a participar da pesquisa ¨ Avaliação clínica da eficácia da Amoxicilina ministrada em doses multiplas no pós-operatório de exodontia de terceiro molares" que tem o objetivo de avaliar clinicamente a eficácia, no controle de processos infecciosos, da antibioticoterapia com Amoxilicilina ministrada em múltiplas doses no pós-operatório de exodontia de terceiros molares inferiores inclusos.

Esta pesquisa será coordenada pelo Prof. Dr. Waldyr Antônio Jorge (CROSP-11495), coordenador de curso de Especialização em Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Faciais da Fundação para o Desenvolvimento Científico da Odontologia da Universidade de São Paulo.

A amoxicilina como droga antibiótica que vem sendo utilizadas há décadas tanto na odontologia quanto na medicina, e tem se mostrado eficaz e segura, de forma que o objetivo desta pesquisa NÃO é testar uma nova droga, mas apenas se ela é necessária quando administrada no pós-operatório de exodontia de Terceiros Molares. Habitualmente, prescreve-se o uso de antibióticos apos o término da cirurgia, nossa pesquisa testaremos a administração pré operatória sozinha, comparada com a forma habitual para observar se há diferenças no controle da infecção.

Como já foi informado, você tem dois dentes do ciso inferiores a serem extraídos, e isto será feito em duas cirurgias com intervalo mínimo de 3 semanas entre elas. Na primeira cirurgia será removido o dente do ciso do lado direito (inferior) e na segunda cirurgia os do lado esquerdo. Nas duas cirurgias serão administrado, aproximadamente uma hora antes do início, duas cápsulas por via oral de amoxicilina, depois de concluída a cirurgia, os medicamentos antibióticos fornecidos serão "verdadeiros" ou placebo sendo que alem do antibiótico testado você receberá um analgésico potente chamado Tylex que poderá ser consumido conforme prescrição feita pelo Cirurgião.

3- CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro ter lido e entendido todas as informações contidas nesse termo, tendo tempo para pensar sobre o assunto e esclarecer minhas dúvidas. Sei que

ainda poderei, a qualquer momento, me informar sobre os procedimentos da pesquisa e tirar dúvidas que eventualmente surgirem, pessoalmente ou por telefone com o Cirurgião-Dentista responsável pelo meu caso, com o pesquisador ou no próprio curso de especialização de Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Faciais da FUNDECTO – USP (3091-7883). Fui informado(a) que, embora os riscos de participar dessa pesquisa sejam mínimos, na eventualidade de ocorrerem danos a minha saúde, haverá disponibilidade de assistência no Hospital Universitário da USP e na Faculdade de Odontologia da USP.

Eu _____, portador(a) do RG: _____, concordo em participar voluntariamente dessa pesquisa e sei que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto cause a interrupção do tratamento a que estou sendo submetido(a) ou qualquer outro tipo de prejuízo. Estou ciente de que os dados obtidos nos meus exames serão mostrados em publicações e eventos científicos sem que eu seja identificado(a). Declaro ter recebido cópia deste termo.

São Paulo, _____ de _____ de 201___.

_____
Assinatura da participante (sujeito da pesquisa)

_____
Assinatura do pesquisador

APÊNDICE B – Ficha de avaliação

NOME_____SEXO: M □ F □
DATA DE NASC.: __/__/__RG N˚_____ TELEFONES:_____
ENDEREÇO: _____
BAIRRO: _____ CIDADE: _____CEP: _____

Prontuário para avaliação os parâmetros

Dente 48( ) ou 38( )
Protocolo de antibiótico: ( ) 1 ( ) 2

Avaliação do edema : 1 tragus a comissura / 2 tragus ao mento
Pré operatório: 1_____ / 2_____
4º Pós operatório: 1_____ / 2_____
7º Pós operatório: 1_____ / 2_____

Avaliação do Trismo:
Pré operatório: 4º Pós operatório: 7º Pós operatório:

Avaliação da dor:
4º Pós operatório:
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

7º. Pós operatório:
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Avaliação da disfagia: 0 ausência de disfagia; 1 disfagia a alimentos líquidos; 2 disfagia a alimento líquido e sólidos.
4º Pós operatório: 7º Pós operatório:

Temperatura: Normal 0 / Aumentada 1
Pré: 4º Pós operatório: 7º Pós operatório:

Avaliação dos linfonodos: presença de linfonodos palpáveis 1; ausência de linfonodos palpáveis 0
4º Pós operatório: 7º Pós operatório:

Presença clínica de processos infecciosos: presença 1; ausência 0
4º Pós operatório: 7º Pós operatório:

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

PARECER DE APROVAÇÃO
FR 375085
Protocolo 180/10

Com base em parecer de relator, o Comitê de Ética em Pesquisa **APROVOU** o protocolo de pesquisa **"Avaliação da eficácia da amoxilina ministrada em dose única ou doses múltiplas em exodontia de terceiros molares inferiores: ensaio clínico duplocego, randonizado e controlado"**, de responsabilidade do(a) Pesquisador(a) Anna Carolina Ratto Tempestini Horliana, Basílio de Almeida Milani sob orientação dos Profs. Drs. Inês Buscariolo, Waldyr Antônio Jorge e Isabel Peixoto Tortamano.

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados a este Comitê relatórios anuais referentes ao andamento da pesquisa e ao término cópia do trabalho em "cd". Qualquer emenda do projeto original deve ser apresentada a este CEP para apreciação, de forma clara e sucinta, identificando a parte do a ser modificada e suas justificativas.

São Paulo, 19 de abril de 2011.

Profa. Dra. Marcia Turolla Wanderley
Coordenadora do CEP-FOUSP

Av. Prof. Lineu Prestes, 2227 - Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira".
São Paulo - SP - CEP 05508-900 –Tel. (0XX11) 3091-7960