

ARTIGO DE REVISÃO

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

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

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

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

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

Recebido em: 23/10/2020

Aceito em: 03/12/2020

Disponível online: 03/12/2020

Autor correspondente:

Raquel Girardello

raquel.girardello@usf.edu.br

RESUMO

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

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

ABSTRACT

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

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

RESUMEN

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

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

INTRODUÇÃO

Terceiros molares inclusos são aqueles elementos dentários que não foram erupcionados e, semi-inclusos, aqueles que estão parcialmente erupcionados para a cavidade bucal, dentro do período esperado que é até os 25 anos. Como são os últimos elementos dentários a completar sua formação e, cronologicamente, os últimos a erupcionar para a cavidade bucal, os terceiros molares são mais susceptíveis a perder espaço na arcada dentária. Associado a isso, devido ao espaço reduzido, os terceiros molares podem não estar aptos a romper a densa barreira óssea, ou ultrapassar os tecidos fibro-mucóides.¹ De acordo com Silvestri & Singh², aproximadamente 65% dos indivíduos saudáveis apresentam terceiros molares inclusos, mal posicionados ou com dificuldade de higienização, apresentando pouca função e alta taxa de doenças associadas. Winter, em 1926, classificou os terceiros molares de acordo com a posição em relação ao segundo molar. Em 1933, Pell & Gregory propuseram a classificação, muito utilizada até hoje, que relaciona a posição dos terceiros molares com o plano oclusal e a borda anterior do ramo mandibular.² Ambas as classificações estão ilustradas na figura 1.

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

MATERIAL E MÉTODOS

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

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

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Procedimentos e terapia

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

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

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

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

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

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

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

Seleção de Resistência aos Antibióticos na Microbiota Bucal

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

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

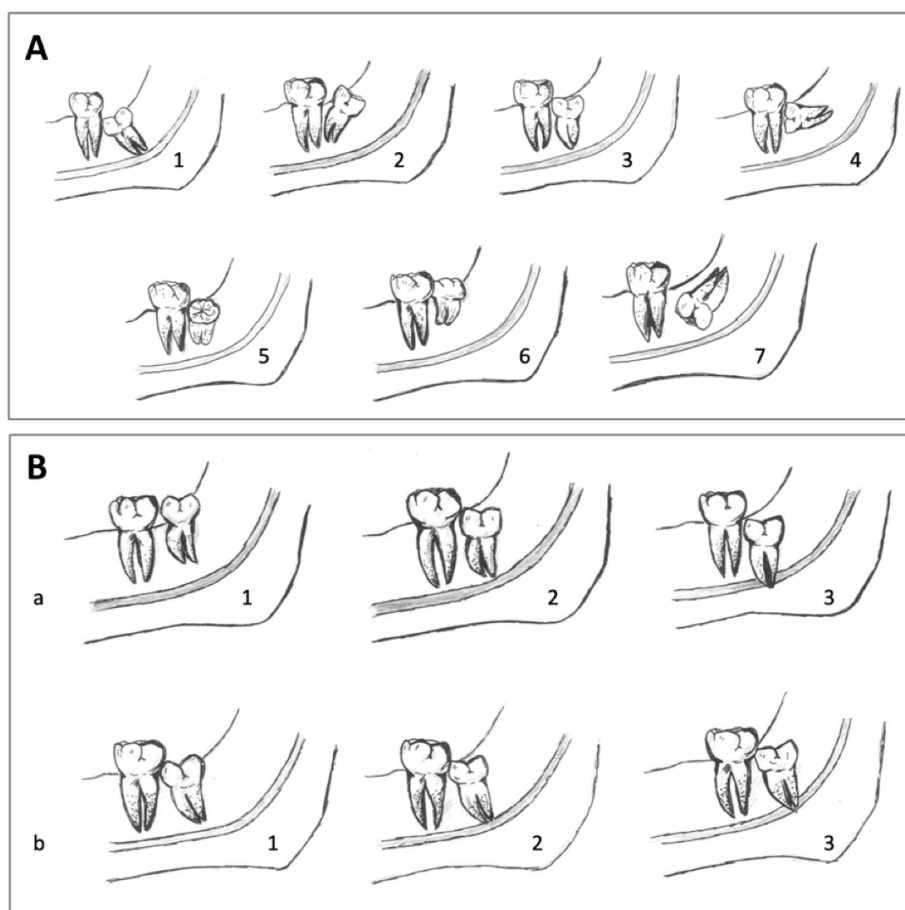


Figura 1. A. Classificação de terceiros molares inclusos, de acordo com Winter (1926): 1) Mesioangular; 2) Distoangular; 3) Vertical; 4) Horizontal; 5) Vestibulo-angular; 6) Linguo-angular; 7) Invertido. **B. Classificação de terceiros molares inclusos de acordo com Pell e Gregory (1933):** a) de acordo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

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

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

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

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

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

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

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

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

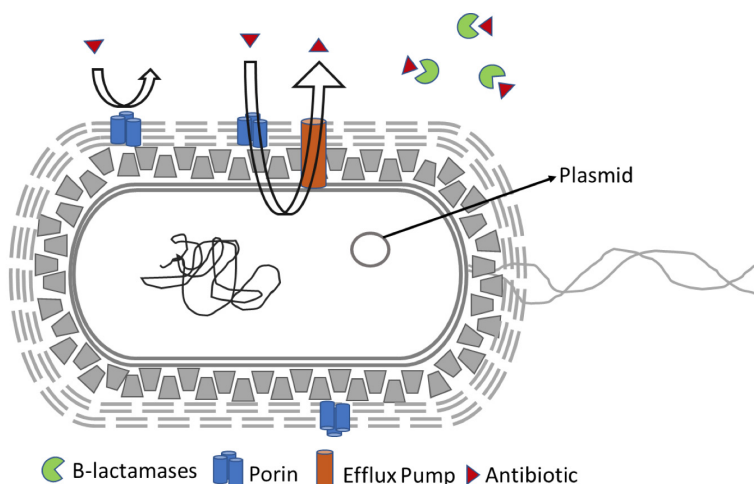


Figura 2. Mecanismos de resistência aos antibióticos relacionados com antibióticos da classe dos beta-lactâmicos. A produção de enzimas beta-lactamases é o principal mecanismo usado pela bactéria, que hidrolisa os antibióticos. Esse mecanismo é associado a genes localizados em plasmídeos. A redução da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

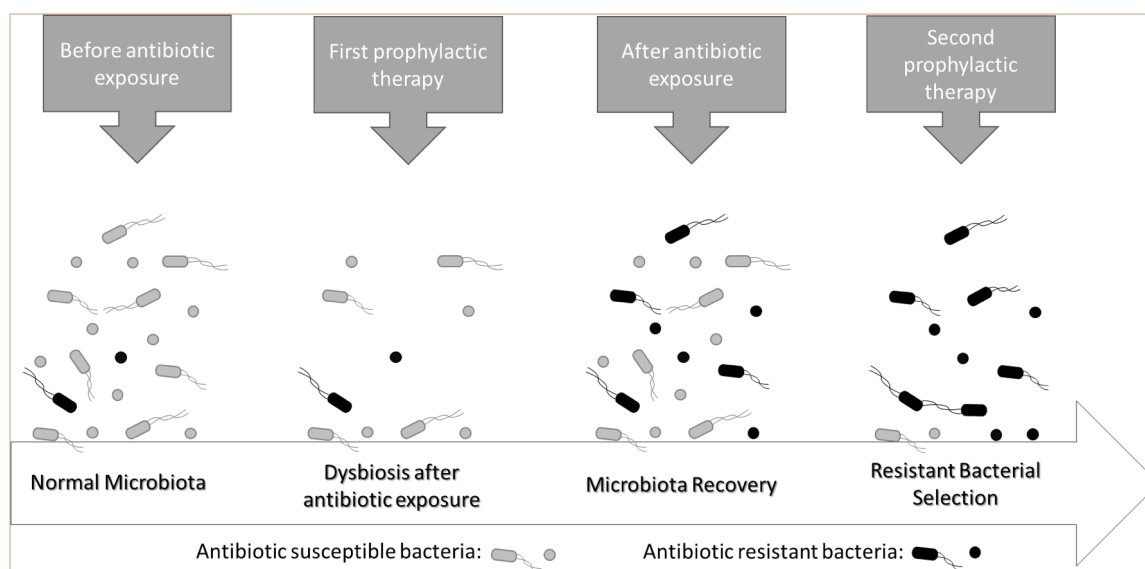


Figura 3. Disbiose na microbiota da cavidade bucal e a seleção de bactérias resistentes após uso profilático de agentes antimicrobianos.

CONCLUSÕES

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

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse.

AGRADECIMENTOS

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

REFERÊNCIAS

1. Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR, Tucker MR. *Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea*. 3a. Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A; 2000.
2. Silvestri AR Jr, Singh I. The unresolved problem of the third molar: would people be better off without it?. *J Am Dent Assoc* 2003;134(4):450-455. doi: 10.14219/jada.archive.2003.0194
3. Dallserra M, Poblete F, Vergara C, et al. Infectious postoperative complications in oral surgery. An observational study. *J Clin Exp Dent* 2020;12(1):e65-e70. Published 2020 Jan 1. doi: 10.4317/medoral.55982
4. Monaco G, Tavernese L, Agostini R, Marchetti C. Evaluation of antibiotic prophylaxis in reducing postoperative infection after mandibular third molar extraction in young patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(7):1467-1472. doi: 10.1016/j.joms.2008.12.066
5. Lindeboom JA. The controversy continues!!. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008;37(2):199-200. doi: 10.1016/j.ijom.2007.07.027
6. Cervino G, Cicciù M, Biondi A, et al. Antibiotic Prophylaxis on Third Molar Extraction: Systematic Review of Recent Data. *Antibiotics (Basel)* 2019;8(2):53. Published 2019 May 2. doi: 10.3390/antibiotics8020053
7. Vlcek D, Razavi A, Kuttenger JJ. Antibiotics in third molar surgery. *Swiss Dent J* 2014;124(3):294-302.
8. Janani K, Santhosh KMP. Effectiveness of chlorhexidine and warm saline mouthrinses against bacterial colonization on silk suture material in third molar surgery - a clinico-microbiological study. *Int J Clin Dent* 2019;12 (2):137-45.
9. Menon RK, Gomez A, Brandt BW, et al. Long-term impact of oral surgery with or without amoxicillin on the oral microbiome-A prospective cohort study. *Sci Rep* 2019;9(1):18761. Published 2019 Dec 10. doi: 10.1038/s41598-019-55056-3
10. Milani BA, Bauer HC, Sampaio-Filho H, et al. Antibiotic therapy in fully impacted lower third molar surgery: randomized three-arm, double-blind, controlled trial. *Oral Maxillofac Surg* 2015;19(4):341-346. doi: 10.1007/s10006-015-0521-6
11. Izuzquiza I, Jamtøy KA, Fosslund NP, et al. ¿Está indicada la prescripción de antibióticos en la extracción del tercer molar retenido?: Estudio comparativo entre patro-

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