



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

MANOEL DE JESUS RODRIGUES MELLO

**ANÁLISE DA FREQUÊNCIA DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE
IL6 E *IL1RN* NAS INFECÇÕES DE PACIENTES SUBMETIDOS À
FIXAÇÃO DE FRATURAS FACIAIS**

Fortaleza

2018

MANOEL DE JESUS RODRIGUES MELLO

**ANÁLISE DA FREQUÊNCIA DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE
IL6 E *IL1RN* NAS INFECÇÕES DE PACIENTES SUBMETIDOS À
FIXAÇÃO DE FRATURAS FACIAIS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Odontologia. Área de Concentração em Clínica Odontológica.

Orientador: Prof. Dr. Renato Luíz Maia Nogueira.

Fortaleza

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M479a Mello, Manoel de Jesus Rodrigues.

Análise da frequência de polimorfismos genéticos de IL6 e IL1RN nas infecções de pacientes submetidos à fixação de fraturas faciais / Manoel de Jesus Rodrigues Mello. – 2018.

116 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Fortaleza, 2018.

Orientação: Prof. Dr. Renato Luiz Maia Nogueira.

1. Fraturas faciais. 2. Polimorfismos. 3. IL6. 4. IL1RN. 5. Staphylococcus aureus. I. Título.

CDD 617.6

MANOEL DE JESUS RODRIGUES MELLO

**ANÁLISE DA FREQUÊNCIA DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE *IL6* E *IL1RN*
NAS INFECÇÕES DE PACIENTES SUBMETIDOS À FIXAÇÃO DE FRATURAS
FACIAIS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Odontologia, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Odontologia. Área de Concentração em Clínica Odontológica.

Defesa em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Renato Luiz Maia Nogueira
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Abraão Cavalcante Gomes de Souza Carvalho
Centro Universitário Christus

Prof. Dr. Rafael Lima Verde Osterne
Universidade de Fortaleza

Prof. Dr. Phelype Maia Araújo
Centro Universitário Christus

Prof. Dr. Paulo Goberlânio de Barros Silva
Universidade Federal do Ceará

Ao Senhor Jesus Cristo e ao meu anjo luz,
Santo Antônio, norteadores de minha fé, por
Iluminarem sempre meus passos e decisões.

A Reângela, minha esposa, companheira e amiga de todos os momentos, pelo estímulo e carinho, grande incentivadora nesta caminhada.

Aos meus filhos, Antônio Vitor e Alice, pelo tempo que deixei de dedicar a eles, por serem fontes de minha inspiração e maiores incentivadores de minha trajetória.

Aos meus pais, Análio Mello (*in memoriam*) e Maria Alice, pelos ensinamentos e educação que proporcionaram minha trajetória pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor VICENTE DE PAULO ARAGÃO SABOIA, coordenador do Programa de pós-graduação em Odontologia (PPGO), da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, pela competência, dedicação e liderança que desenvolve dentro do programa de pós-graduação.

Ao Professor Doutor RENATO LUIZ MAIA NOGUEIRA, meu orientador, pela competência e dedicação com que desenvolve suas atividades, exemplo de profissional e mestre, referência de superação em tudo que faz, pelos estímulos, orientações e ensinamentos que dedica aos seus alunos do Programa de Pós-graduação em Odontologia.

À Professora Doutora SÍLVIA HELENA BAREM RABENHORST, pela sua dedicação, senso de responsabilidade e pela gentileza, disponibilidade para realização do trabalho no LABGEM (Laboratório de Genética Molecular).

Ao Professor Doutor ABRAHÃO CAVALCANTE GOMES DE SOUZA CARVALHO, professor do Centro Universitário Christus, pela amizade, competência, exemplo de ser humano, dedicado em tudo que faz e por sempre ter me incentivado na pesquisa e importante contribuição no exame de qualificação e pelo tempo despendido na avaliação deste trabalho, colaborando com sugestões.

Ao professor Doutor RAFAEL LIMA VERDE OSTERNE, professor da Universidade de Fortaleza, pela amizade, compartilhamento dos ensinamentos e importante contribuição no exame de qualificação e pelo tempo despendido na avaliação deste trabalho, colaborando com sugestões.

Ao professor Doutor PAULO GOBERLÂNIO DE BARROS E SILVA, professor do Centro Universitário Christus, pela competência, amizade e gentileza na realização dos cálculos estatísticos e pelo tempo despendido na avaliação deste trabalho, colaborando com sugestões.

Ao professor Doutor PHELYPE MAIA ARAÚJO, professor do Centro Universitário Christus, pela amizade, compartilhamento de trabalhos e disponibilidade, pelo tempo despendido na avaliação deste trabalho, colaborando com sugestões.

À professora Doutora ANDREA SILVIA WALTER DE AGUIAR, pela amizade, incentivo e maneira gentil nas orientações deste trabalho

Aos colegas da turma de pós-graduação em odontologia, Ricardo Franklin Gondim, Raimundo Thompson Filho, Nayana Azevedo, Saulo Queiroz, Renata Matos Brito, orientados do professor Doutor Renato Luiz Maia Nogueira, pela amizade, convivência e pelos ensinamentos compartilhados.

Aos colegas do Hospital Instituto Dr. José Frota, residentes e funcionários, pela amizade, dedicação e empenho que dedicam àquele nosocômio, que foram importantes na participação desse trabalho.

Às acadêmicas, Lara Vale Frota e Viviane de Araújo Oliveira, pelo empenho e ajuda na fase laboratorial deste trabalho.

À acadêmica Priscila Lopes Matias de Oliveira, exemplo de aluna dedicada e que sempre mostrou disposição em tudo que faz, pela dedicação, empenho, ajuda e contribuição na fase laboratorial deste trabalho.

À Doutoranda em biotecnologia, Emanuele Silva de Oliveira, pela incansável dedicação ao Laboratório de Genética Molecular e pela ajuda na fase laboratorial deste trabalho.

Aos Professores do programa de pós-graduação em Odontologia, pelas orientações e ensinamentos compartilhados.

Aos funcionários da Faculdade de Odontologia, pelo carinho e maneira cordial que sempre dedicaram aos pós-graduandos.

Aos pacientes e seus responsáveis, por terem aceitado participar desta pesquisa.

“Graça Divina é começar bem.
Graça maior é continuar no caminho certo.
Graça das graças é nunca desistir”.

Dom Helder Câmara

“Se não puder voar, corra.
Se não puder correr, ande.
Se não puder andar, rasteje,
mas continue em frente de qualquer jeito”

Martin Luther King

RESUMO

As fraturas faciais são um dos tipos mais comuns de traumas que acometem o sistema esquelético e podem acarretar não só problemas estéticos como também funcionais. Uma redução, estabilização e fixação bem-feitas dos segmentos ósseos fraturados permitem uma consolidação satisfatória, viabilizando a manutenção do arcabouço ósseo. Os aspectos epidemiológicos estão fortemente associados a mudanças sociais na vida das pessoas, como também uma educação deficiente, falta de controles públicos, infraestruturas de ruas e vias prejudicada, aumento da motorização social, negligência no tráfego, uso de drogas ilícitas, aumento da agressão física na via pública e modificações na agressividade esportiva. O objetivo deste estudo é analisar o perfil epidemiológico e microbiológico dos pacientes que tiveram esse tipo de fratura, avaliando se um componente genético pode estar associado e esse processo pode ser modulado por polimorfismos em genes que codificam citocinas da cascata inflamatória. Dessa forma, relacionando a associação dos polimorfismos *IL 6* e *IL 1 RN* com infecções, em pacientes do nordeste do Brasil, que foram submetidos a tratamento cirúrgico com fixação de miniplacas de titânio, no Hospital Instituto Dr. José Frota. Para isso, foram colhidos 5ml de sangue de 96 pacientes. A presença dos polimorfismos foi determinada pela extração do DNA, por PCR e por PCR-RFLP. Como resultados, 96 pacientes foram avaliados nesse estudo, destes 78 (81,3%) eram do sexo masculino e 18 (18,8%) eram do sexo feminino. Do gene da *IL-6*, apenas 2 (2,1%) pacientes apresentaram polimorfismo (CC), 29 (30,9%) eram heterozigotos (GC) e 63 (67,0%) apresentavam o gene selvagem (GG). Do gene da *IL1RN*, apenas 8 (8,5%) pacientes apresentaram polimorfismo (CC), 44 (46,8%) eram heterozigotos (CL) e 42 (44,7%) apresentavam o gene selvagem (LL). A infecção da cirurgia pôde ser observada em 15 (15,6%) pacientes e infecção associada à perda de fixação em apenas 4 (4,2%). Nenhum paciente apresentou o polimorfismo dos dois genes e não houve diferença estatisticamente significativa entre a prevalência do polimorfismo do gene da *IL6* e da *IL1RN* ($p=1,000$). Deste modo, pode-se concluir que há uma baixa perda de fixação das fraturas faciais, mesmo nos pacientes que apresentaram quadro de infecção pós-operatório, no entanto, o polimorfismo do gene da *IL6* pode ser considerado fator de risco para o desenvolvimento de infecção, independentemente do gênero e do polimorfismo do gene da *IL1 RN*.

Palavras-chave: Fraturas faciais. Polimorfismos. *IL6*. *IL1 RN*. *Staphylococcus aureus*.

ABSTRACT

Facial fractures are one of the most common types of trauma affecting the skeletal system and may cause not only aesthetic problems but also functional problems. Well-done reduction, stabilization and fixation of the fractured bone segments allow a satisfactory consolidation, making possible the maintenance of the bone structure. Epidemiological aspects are strongly associated with social changes in people's lives, as well as poor education, lack of public controls, impaired streets and roads infrastructure, increased social motorization, negligence in traffic, use of illicit drugs, increased physical aggression in public road and changes in sports aggressiveness. The objective of this study is to analyze the epidemiological and microbiological profile of the patients who had this type of fracture, evaluating whether a genetic component may be associated and that this process may be modulated by polymorphisms in genes that encode inflammatory cascade cytokines. Hence, relating the association between the *IL6* and *IL1 RN* polymorphisms and infections in patients from Brazilian Northeast who underwent surgical treatment with fixation of titanium miniplates, at the Dr. José Frota Institute Hospital. Therefore, 5 ml of blood was collected from 96 patients. The presence of polymorphisms was determined by DNA extraction, by PCR and PCR-RFLP. As results, 96 patients were evaluated in this study, of which 78 (81.3%) were male, and 18 (18.8%) were female. Regarding to the *IL6* gene, only 2 (2.1%) patients presented polymorphism (CC), 29 (30.9%) were heterozygous (GC), and 63 (67.0%) presented the wild gene (GG). Regarding to the *IL1 RN* gene, only 8 (8.5%) patients presented polymorphism (CC), 44 (46.8%) were heterozygous (CL), and 42 (44.7%) presented the wild gene (LL). Infection of the surgery was observed in 15 (15.6%) patients, and infection associated with loss of fixation was observed in only 4 (4.2%). No patient presented the polymorphism of the two genes, and there was no statistically significant difference between the prevalence of *IL6* and *IL1 RN* gene polymorphism ($p = 1,000$). Thus, it can be concluded that there is a low loss of fixation of facial fractures, even in patients who presented postoperative infection, however, *IL6* gene polymorphism may be considered a risk factor for the development of infection, regardless of gender and polymorphism of the *IL1 RN* gene.

Keywords: Facial fractures. Polymorphisms. *IL6*. *IL1 RN*. *Staphylococcus aureus*.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|-----|
| Figura 1 – Estrutura do IL1RN com diversos polimorfismos..... | 32 |
| Figura 2 – Cromossomo humano - o locus de IL 1 RN é 2q13..... | 33 |
| Figura 3 – Quando <i>IL1</i> se liga ao receptor <i>IL1</i> -receptor induz reação pró-inflamatória e expressão gênica. O bloqueio do receptor por <i>IL1RN</i> impede esta resposta..... | 34 |
| Figura 4 – Gel de poliacrilamida de <i>IL6</i> | 43 |
| Figura 5 – PCR <i>IL6</i> | 44 |
| Figura 6 – Eletroforese <i>IL6</i> | 45 |
| Figura 7 – Gel de poliacrilamida de <i>IL1 RN</i> | 46 |
| Figura 8 – Alelos do gene <i>IL1 RN</i> | 47 |
| Figura 9 – Eletroforese <i>IL1RN</i> | 48 |
| Figura 10 – Análise microbiológica..... | 109 |
| Figura 11 – Análise microbiológica..... | 110 |
| Figura 12 – Gel de poliacrilamida <i>IL6</i> | 111 |
| Figura 13 – Cromossomo 2 – humano..... | 111 |
| Figura 14 – Fase laboratorial da extração do DNA | 112 |
| Figura 15 – Paciente com fratura de face com infecção e perda de fixação..... | 113 |
| Figura 16 – Paciente com infecção e perda de placa..... | 114 |
| Figura 17 – Paciente com infecção..... | 114 |

LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

| | |
|--------|--|
| ABNT | - Associação Brasileira de Normas Técnicas |
| AMPs | - Peptídeos antimicrobianos |
| DNA | - cido Desoxirribonucleico |
| IgG | - Imunoglobulina |
| IL-6 | - Interleucina 6 |
| IL1-RN | - Antagonista do receptor de Interleucina 1 |
| LPS | - Lipossacardeos |
| mRNA | - RNA mensageiro |
| MRSA | - <i>Staphylococcus aureus</i> resistente  meticilina |
| RNA | - cido Ribonucleico |
| SCC | - Cassete Cromossmico Estafiloccico |
| SpA | - Proteína A do <i>Staphylococcus aureus</i> |
| TNF | - Fator de necrose tumoral |
| VHS | - Velocidade de Hemossedimentação |
| PCR | - Reação em cadeia de Polimerase |
| RFLP | - Restriction Fragment Length Polymorphism |
| SNP | - Polimorfismo de nico Nucleotídeo |
| LABGEM | - Laboratório de Genética Molecular |
| VNTR | - Número de Repetições em Tandem |
| MMPs | - Metaloproteinase Matriz |
| pb | - Pares de base |
| AL | - Alelo longo |
| AC | - Alelo Curto |

LISTA DE SÍMBOLOS

- β - Beta
- α - Alfa
- % - Porcentagem
- ml - Mililitro
- C - Graus Celsius
- μ l - Microlitro
- μ M - Micromolar
- ng - Nanograma
- ® - Marca Registrada
- δ - Delta
- k - Kappa

SUMÁRIO

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 17 |
| 1.1 Tecido ósseo | 17 |
| 1.1.1 <i>Mecanismo da osteogênese</i> | 20 |
| 1.1.2 <i>Mecanismo de osteólise</i> | 20 |
| 1.1.3 <i>Resposta celular e vascular do osso</i> | 20 |
| 1.1.4 <i>Infecção óssea</i> | 23 |
| 1.2 Infecção do paciente | 25 |
| 1.2.1 <i>Infecção no traumatismo maxilo facial</i> | 25 |
| 1.2.2 <i>Patogênese da infecção óssea maxilo facial</i> | 26 |
| 1.2.3 <i>Infecções do osso e tecidos moles causada por microrganismo</i> | 28 |
| 1.2.3.1 <i>Infecções estafilocócicas</i> | 28 |
| 1.2.3.2 <i>Infecções estreptocócicas</i> | 29 |
| 1.3 Antibióticos profiláticos para fraturas maxilo faciais | 30 |
| 1.4 Polimorfismos genéticos | 31 |
| 1.5 Interleucina-6 (IL-6) | 31 |
| 1.6 Polimorfismo IL1 RN | 33 |
| 2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO | 36 |
| 3 HIPÓTESES | 38 |
| 3.1 Hipótese geral | 38 |
| 3.1.1 <i>Hipóteses de estudo</i> | 38 |
| 4 OBJETIVOS | 39 |
| 4.1 Objetivo geral | 39 |
| 4.2 Objetivo específico | 39 |
| 5 MATERIAL E MÉTODO | 40 |
| 5.1 Aspectos éticos da pesquisa | 40 |
| 5.2 Critérios de inclusão | 40 |
| 5.3 Critérios de exclusão | 40 |
| 5.4 Critérios de retirada | 41 |
| 5.5 Procedimentos | 41 |
| 5.5.1 <i>Levantamento de dados do paciente</i> | 41 |
| 5.5.2 <i>Análises dos resultados</i> | 41 |
| 5.5.3 <i>Tipo de estudo</i> | 42 |

| | |
|--|------------|
| 5.6 Extração do DNA..... | 43 |
| 5.7 Detecção do polimorfismo da <i>IL6</i>..... | 43 |
| 5.8 Detecção do polimorfismo da <i>IL1RN</i>..... | 47 |
| 6 RESULTADOS | 50 |
| 7 DISCUSSÃO..... | 58 |
| 8 CONCLUSÕES..... | 62 |
| REFERÊNCIAS | 63 |
| 9 ARTIGO..... | 75 |
| APÊNDICES | 87 |
| ANEXOS..... | 109 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 Tecido ósseo

O osso é a única estrutura do organismo humano que apresenta diversas funções específicas, bem como características ímpares, dentre elas, ser o maior reservatório de cálcio, dotar o corpo de força e movimento, junto com os músculos, proteger estruturas vitais de tecidos moles, ser internamente resistente e ao mesmo tempo manter-se flexível e elástico. A característica mais interessante, porém, é a capacidade de promover a reparação espontânea com tal perfeição que muitas vezes fica difícil identificar o local no qual houve lesão (FLEIG; LORANDI, 1995).

O osso é um tecido conjuntivo especializado, altamente resistente e com uma estrutura dinâmica, pois constantemente vai sendo remodelado pela ação coordenada de dois tipos celulares, os osteoblastos e os osteoclastos. Os primeiros são responsáveis pela síntese da matriz óssea e se diferenciaram a partir das células osteogênicas. Uma vez circundados pela matriz óssea, diminuem sua atividade de síntese e passam a ser reconhecidos como osteócitos (KLEINHANS *et al.*, 2015). Os osteoclastos, por sua vez, são células gigantes multinucleadas, originadas da fusão de células da medula óssea. São responsáveis pela reabsorção do osso (BOYLE; SIMONET; LACEY, 2003). A ação conjunta dessas duas células permite manter a saúde e a rigidez do tecido ósseo (HENRIKSEN *et al.*, 2009; MATSUO; IRIE, 2008).

Feinberg e Larsen (1991) escreveram que a fratura resulta em uma progressiva resposta tissular bem definida, que pode ser resumida pela remoção de tecido danificado, restabelecimento do suprimento vascular e produção de uma nova matriz esquelética. A adaptação e o processo histológico específico, que acompanham a reparação, dependem da reparação dos ossos lesionados, bem como de fatores locais sistêmicos. Grotendarst e Martin (1996) ressaltaram que a reparação óssea não é um fato isolado, inclui, sim, um processo de reparação tecidual geral, tanto em tecidos moles, como duros. Rahn *et al.* (1971) relataram que, por semelhança aos tecidos moles, o osso pode apresentar reparação por primeira e segunda intenção. No primeiro caso, ocorre quando há excelente redução anatômica, nenhuma ou pouca mobilidade aliada a um fluxo sanguíneo adequado. Por segunda intenção, dá-se nos casos onde não há intervenção cirúrgica ou onde a fixação da fratura permitir mobilidade, induzindo a formação de pseudoartrose.

Dentre os fatores que afetam a reparação óssea, estudos desenvolvidos por Penttin (1972) demonstraram que o fluxo de oxigênio estimula as células do perióstio a produzir mais matrizes extracelulares, ou seja, o crescimento do calo ósseo é dependente do suprimento de oxigênio. Macnab e De Hass (1974) salientaram que o perióstio protege a reparação da infiltração de tecidos vizinhos, além de impedir que ocorra a saída do hematoma local. A destruição da circulação periosteal ou excessivas incisões no perióstio dificultam a reparação das fraturas, e a integridade dos tecidos moles circundantes parece ser importante pré-requisito para a vascularização na formação do calo periosteal (WHITSIDE; LESKER, 1978).

Hulth (1988) destacou que a atividade molecular no exsudato da fratura é o mais decisivo fator para a reparação óssea. Devido ao seu posicionamento anatômico, a face está sujeita aos traumas de diversas origens, quando comparada a qualquer outra parte do corpo (GANDELMANN; CORTEZZI, 1986).

As fraturas faciais são um dos tipos mais comuns de traumas que acometem o sistema esquelético e podem ocorrer de formas isoladas ou associadas a múltiplos ossos. O tratamento deste requer cuidados não apenas estéticos como também funcionais de complexo da face. Um boa redução, estabilização e fixação dos segmentos ósseos fraturados permitirá uma consolidação satisfatória, permitindo a manutenção do arcabouço ósseo.

O trauma na região facial, frequentemente, resulta em lesões do tecido mole, aos dentes e aos principais componentes do esqueleto facial, incluindo a mandíbula, maxila e o complexo naso-órbito-etmoidal. Além disso, essas lesões estão comumente associadas a outras áreas do corpo. A participação no manuseio e na reabilitação do paciente com trauma de face envolve uma compreensão detalhada dos tipos, princípios de avaliações e do tratamento cirúrgico das lesões faciais (PETERSON *et al.*, 2000).

A mandíbula, juntamente com a maxila, são ossos que apresentam uma peculiaridade que as distinguem dos demais ossos do esqueleto. A presença dos dentes modifica o padrão esperado para o mecanismo de reparo das fraturas e a estabilidade dos segmentos fraturados comum a todos os ossos. O princípio do tratamento de uma fratura de mandíbula, além de prever a redução anatômica dos fragmentos, busca também a manutenção de uma boa oclusão pós-operatória (BELTRÃO; BARBACHAN, 1994).

É importante salientar que por ser um osso móvel, e devido à variedade de inserções musculares nela presentes, a mandíbula oferece um aspecto peculiar quanto à possibilidade de descolar fragmentos ósseos em determinados tipos ou locais de fratura (TOLEDO FILHO *et al.*, 1998). Assim, o diagnóstico das fraturas mandibulares deve definir a natureza, localização, número de fraturas, direção, tipo e possíveis complicações e interferências funcionais de forma a orientar o tratamento para o método que neutraliza a ação muscular com vistas à estabilidade do caso (VALIARTI, 1998).

Os principais objetivos do tratamento das fraturas faciais são a restauração das estruturas e das funções, minimizando a morbidade. Isso requer adequada redução anatômica e imobilização que assegure a consolidação dos segmentos fraturados (VASCONCELLOS, 2001). Para o sucesso dessa proposta, fazem-se necessários o silêncio no traço de fratura e a prevenção de infecções, favorecendo o reparo (IIZUKA, 1991).

A redução aberta e a fixação com miniplacas tornaram-se um meio mais seguro e eficaz de tratamento, favorecendo a estabilidade dos cotos fraturados. O uso de fixação interna rígida (FIR) para a contenção das fraturas e das osteotomias faciais representa um avanço no tratamento dos pacientes com fraturas faciais, porque a FIR evita ou minimiza o tempo de bloqueio maxilo-mandibular, permitindo, dessa maneira, reintegrar o indivíduo o mais rápido possível à sociedade. O uso da FIR encontra-se amplamente difundido nos centros hospitalares, que contam com serviço de cirurgia buco-maxilo-facial (DODSON *et al.*, 1990).

A compreensão do trauma maxilofacial permite avaliar os padrões comportamentais das pessoas em diferentes países e ajuda a estabelecer medidas efetivas através das quais as lesões podem ser evitadas e tratadas (MALISKA; LIMA JUNIOR; GIL, 2009). Aspectos epidemiológicos estão fortemente associados a mudanças sociais na vida das pessoas, educação deficiente, falta de controles públicos, infraestruturas de ruas e vias prejudicadas, aumento da motorização social, negligência no tráfico, uso de drogas ilícitas, aumento da agressão física na via pública e modificações na agressividade esportiva, embora as principais causas possam ser diferentes no mesmo país e entre nações distintas (GUERRISSI, 2016).

1.1.1 Mecanismo da osteogênese

A formação do osso refere-se à síntese de material orgânico, em particular de colágeno, pois este representa o maior volume de substâncias orgânicas da matriz do osso. Deve-se estabelecer que a célula responsável por essa função é o osteoblasto. Trata-se de uma célula mesenquimal diferenciada, que guarda, sob muitos aspectos, características das células originárias, entre elas, a capacidade de formar colágeno e proteoglicanos, bem como uma extraordinária capacidade reativa. Trata-se de protocógeno, que ao ser secretado, requer previamente sua modificação peptídica a fim de transformação em pré-colágeno, que exige a formação predominante de hidroxiprolina e hidroxilisina na molécula peptídica (MANGANELLO-SOUZA; LUZ, 2006). Elas sintetizam e produzem fibras colágenas e outros componentes orgânicos necessários para formar a matriz extracelular do tecido ósseo, e daí, inicia a calcificação (TORTORA, 2013).

1.1.2 Mecanismo de osteólise

Osteólise refere-se ao conjunto de mecanismos determinantes da destruição do osso. Este, uma vez formado, é rapidamente removido de acordo com a velocidade do recâmbio do mesmo osso, ou segundo a ação de fatores moduladores que modificam sua taxa conforme as necessidades funcionais do osso. Daí a osteólise não seria constante, mas muito variável, segundo a finalidade funcional estabelecida (MANGANELLO-SOUZA; LUZ, 2006).

Esta se efetua por ação de um tipo celular diferente, o osteoclasto. Estas células liberam enzimas lisossômicas potentes e ácidos que digerem a proteína e os componentes minerais da matriz extracelular subjacente do osso. Essa decomposição da matriz extracelular, é denominada de reabsorção, que a parte do desenvolvimento, do crescimento, da manutenção e do reparo normais do osso (TORTORA, 2013).

1.1.3 Resposta celular e vascular do osso

No tecido circundante à fratura produz-se sangramento por ruptura mecânica dos vasos sanguíneos. O sangue extravasa e impregna o tecido ósseo, mas

logo se determina hemostasia, na qual primam os efeitos introduzidos pelos elementos plasmáticos, expressos por coagulação do sangue, promovida por formação de uma rede de fibrina compacta. Trata-se de um processo complexo, determinado por um sistema coordenado de enzimas que, ordenadamente, ativando fatores plasmáticos inativos, os quais, por sua vez, agirão como enzimas proteolíticas ou serina-proteases. A coagulação poderia iniciar-se a partir de três ângulos diferentes: pela ruptura celular (coagulação extrínseca), determinante da liberação de tromboplastina ou fator tissular III que, junto ao cálcio iônico e o fator VII, ativa o fator X, dando lugar ao fator ativo Xa.

Um segundo mecanismo inicial refere-se à instalação de uma superfície de contato, definida pela exposição de fibras de colágeno; essa superfície umidificável, aliada ao cininogênio de alto peso molecular e ao fator XI, constitui o complexo XII, iniciador do complicado mecanismo da coagulação intrínseca, que também poderia ser ativado pela calicreína, a qual, paralelamente, poderia agir em relação aos mecanismos anteriores. Deve-se salientar que, nos processos hemostáticos, a participação das plaquetas seria fundamental, bem como na iniciação dos processos reparativos (MANGANELO-SOUZA; LUZ, 2006).

O coágulo, assim formado, servirá de guia ao processo reativo, ao iniciar e encarregar-se de orientação química e mecânica do tecido de granulação reativo, formado pela presença maciça de diversos tipos de células reativas, destacando-se os fibroblastos, as células endoteliais e os macrófagos tissulares e sanguíneos ativados por ação de alguns dos elementos químicos constituintes dos fatores acopladores do osso, em particular, dos fatores de crescimento. Entre estes se salientam: fator de crescimento epitelial (EGF), que estimula as mitoses das células endoteliais, iniciando a neoformação de vasos sanguíneos e acentuando a irrigação do osso e a chegada de mais elementos celulares e sangue; fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), que desempenha um papel transcendental na revascularização como nas mitoses e migração de células endoteliais e fibroblastos; fator de crescimento dos fibroblastos do tipo básico (FGFb), que estimula as mitoses e migração de células endoteliais (MANGANELO-SOUZA; LUZ, 2006). Sem o processo inflamatório não seria possível o reparo ósseo. As moléculas sinalizadoras mais envolvidas no controle da cascata inflamatória, são a interleucina 1 (*IL-1*) e interleucina 6 (*IL-6*) (KNABE *et.al.*, 2005).

Além desses fatores de crescimento, os mesmos cristais de hidroxiapatita, liberados pela própria ação traumática e pela ação dos macrófagos afluentes por atração dos fatores de crescimento, podem constituir também elementos excitantes da reação óssea, ativando as mitoses em geral. Contudo, além da ação estimulante direta exercida pelos cristais, estes, ao serem endocitados pelos fibroblastos e macrófagos, incluindo os próprios osteoclastos, promovem nestes os processos secretores, que se evidenciam pela formação de fatores de crescimento, como o IGF-I. A respeito, vale a pena recordar que o IGF-I, ou somatomedina-C, é altamente dependente do hormônio de crescimento, motivo pelo qual, em condições de déficit desse hormônio, a secreção de IGF-I e a velocidade de reparação são bem menores, como acontece nas condições de privação nutricional, doenças caquetizantes ou velhice, evoluindo, em geral, com balanço nitrogenado negativo. Tem-se destacado a importância de outro fator, o MFSA (fator estimulante dos fibroblastos proveniente dos macrófagos), capaz de estimular as mitoses dos osteoblastos e condroblastos ou das suas células progenitoras. (MANGANELO-SOUZA; LUZ, 2006).

Em geral, por intermédio dos agentes já especificados, forma-se um rico tecido de granulação, com abundante irrigação sanguínea, destacando-se a invasão de elementos celulares próprios do osso, como elementos condrogênicos, primeiramente, e, a seguir, osteogênicos e condroclásticos, de modo que os primeiros agentes celulares mencionados, ou gênicos, derivariam da camada cambial do perióstio e do endóstio; já os últimos seriam originados de elementos monocitários sanguíneos. No entanto, a migração celular varia, pouco depois, motivada por diferenciação celular (por ação principal do fator de crescimento derivado das plaquetas, que previamente afluiriam ao haver formação de hematoma), dando lugar a elementos celulares preponderantemente de caráter condroblástico. Assim, forma-se novo tecido, de tipo cartilágneo ou fibrocartilágneo, que envolve toda a área de fratura, constituindo a fase de condrificação do calo. Neste processo, a família dos peptídeos de calcitonina e osteoprotegerina desempenham atividades controladoras e diretivas fundamentais (MANGANELO-SOUZA; LUZ, 2006).

A formação da cartilagem nesta fase da evolução do calo ósseo é influenciada pela tensão do oxigênio, pois a reduzida pressão do mesmo no sangue arterial estabelece uma acentuação da condrogênese (MANGANELO-SOUZA; LUZ, 2006). Fibroblastos provenientes do perióstio invadem o local da fratura e produzem fibras colágenas. Além disso, as células provenientes do perióstio se desenvolvem em

condroblastos e começam a produzir um calo fibrocartilágneo, uma massa de tecido que consiste em fibras colágenas e cartilagem que unem as extremidades quebradas do osso (TORTORA, 2013). À medida que o calo progride, ocorre calcificação, formando-se um osso de caráter esponjoso, isto é, com abundantes trabéculas, deixando espaços vasculares entre elas. A primeira formação provém do perióstio, podendo se originar a partir de três pontos diversos: do osso trabecular recém-formado; da cartilagem próxima, também recentemente elaborada; e da região mais interna do perióstio, onde há a formação fibrosa inicial pela ação das células osteogênicas. Trata-se, então, de calo fibrocartilágneo. Contudo, gradualmente a cartilagem começa a ser substituída, após sua mineralização, dando lugar à formação de osso trabecular, que prossegue o curso do processo osteogênico (MANGANELO-SOUZA; LUZ, 2006).

O calo já calcificado inclui todas as características químicas do osso maduro, porém não por suas propriedades físicas, porque tanto os calos, periosteal como endosteal, são altamente vascularizados e de estrutura predominantemente trabecular, enquanto o osso maduro seria predominantemente compacto e com baixo fluxo sanguíneo. Por tais fatos, na prossecução da neoformação óssea seria necessária uma remodelação, com o intuito de adaptá-las às necessidades tencionais mecânicas a que o osso poderia estar submetido, ao mesmo tempo em que se deve eliminar o excesso de tecido limitante funcional.

Os osteoblastos, osteócitos e osteoclastos, são fundamentais desde o processo de osteogênese até a remodelação. A Fase final do reparo da fratura é a remodelação óssea do calo. As partes mortas dos fragmentos originais do osso fraturado são geralmente reabsorvidas pelos osteoclastos. A substância compacta substitui a substância esponjosa em torno da periferia da fratura (TORTORA, 2013).

1.1.4 Infecção óssea

As infecções pós-operatórias são um dos principais fatores que contribuem para perda da redução e fixação das fraturas. Frequentemente, essas infecções podem ocorrer imediatamente ou tardiamente após o procedimento cirúrgico, dependente diretamente do grau de patogenicidade dos microrganismos quanto a sua virulência e quantidade, quanto ao período de incubação dos microrganismos e quanto as defesas do hospedeiro.

Considerando o âmbito hospitalar das infecções, as feridas cirúrgicas estão como uma das mais frequentes causas de infecções pós-operatórias. Segundo o *Center for Disease Control (CDC)* a infecção da ferida cirúrgica pode ser definida como aquela em que há a presença de pus. E normalmente, a microbiologia envolvida nas infecções maxilofaciais está diretamente relacionada à microbiota oral normal, dentre estes podemos citar: *Streptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Fusobacterium spp* e *Bacteroides spp* (CORTEZZI, W.; ALBUQUERQUE, E., 1999).

Vários fatores de risco estão sugeridos para o desenvolvimento das infecções pós-operatórias e índices são geralmente utilizados para avaliar estes fatores, dentre estes o mais utilizado o índice SENIC (Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Surveillance) que considera o grau de contaminação (limpa, potencialmente contaminada, contaminada e infectada), as cirurgias prolongadas (mais de duas horas) e o caso de o paciente apresentar mais de três diagnósticos são influências diretas nas infecções pós-operatórias (HALEY *et al.*, 1985).

Um outro índice usado é o sistema NISS (National Nosocomial Infection Surveillance), publicado em 1991 por Culver *et al.*, em que relaciona a duração da cirurgia em procedimentos específicos, o tipo de ferida e o sistema de classificação ASA de avaliação pré-operatória.

Dosagens de imunoglobulina, de citocinas e da imunidade celular seriam capazes de identificar os pacientes com maiores probabilidades de desenvolverem infecções pós-operatórias, contudo, o custo elevado torna esses procedimentos inviáveis e por fim, impraticáveis (GOOFI, 2007).

O diagnóstico das infecções é meramente clínico, contemplando os sinais de uma inflamação: rubor, tumor, dor, calor e perda de função e os sintomas associados como: febre, disfagia, dispneia e fadiga corporal (FREITAS, 2006). Tal diagnóstico pode ser complementado por métodos auxiliares como: exames laboratoriais, considerando o aumento das células leucocitárias, a diminuição quantitativa do número de plaquetas, a diminuição de hemoglobina e hematócrito, elevação de lactato sérico e da glicemia e a diminuição da albumina, além de alterações na proteína C reativa.

Outro fator que contribui para o aumento de risco de infecção óssea é a ingestão crônica de álcool. Pacientes alcoólatras e usuários de drogas ilícitas possuem um risco elevado de várias doenças bucais. O álcool, além de causar doenças gastrointestinais, facilita a penetração de carcinógenos na mucosa bucal,

distúrbios vasculares e desordens no sistema nervoso central. O alcoolismo, assim como o tabagismo, está agregado na gravidade da doença periodontal independentemente do nível de higiene oral, dado que o consumo alcoólico excessivo diminui as funções de neutrófilos e macrófagos, aumentando a fragilidade do organismo a infecções e também reduzindo a massa óssea (CASTILHO, 2010).

O álcool modula as funções imunológicas do hospedeiro diminuindo as funções dos neutrófilos e monócitos, conseqüentemente reduzindo a resposta imune. Diminuição da defesa do hospedeiro que faz uso crônico de álcool ou mesmo o uso agudo esporádico parece estar ligada com a combinação de diminuição da resposta inflamatória, produção alterada de citosinas e defeitos nas funções de quimiotaxia e fagocitárias de neutrófilos polimorfonucleares, monócitos e macrófagos aumentando a susceptibilidade de pacientes alcoólatras a infecções por quaisquer tipos de microrganismos.

A explicação biológica para redução da massa óssea, conforme Castilho (2010 *apud* BORGUETTI *et al.*, 2017) é a de que estudos realizados *in vitro* (CHUENG *et al.*, 1995; CASTILHO, 2010 *apud* BORGUETTI *et al.*, 2017), em animais (TURNER *et al.*, 2001; SHANKAR *et al.*, 2007 *apud* BORGUETTI *et al.*, 2017) e também em humanos (KLEIN, 1997; PEPERSACK *et al.*, 1992; CASTILHO, 2010) sugerem que o álcool pode suprimir a remodelação óssea, reduzir a massa óssea (osteopenia), retardar a neoformação óssea e estimular a sua reabsorção, sendo inclusive um importante fator de risco para osteoporose. Outra explicação biológica de acordo com Felver *et al.* (1990) é a de que a produção de citocina TNF- α é aumentada nos alcoólatras. Essa citocina é tóxica para várias células e pode levá-las a apoptose. Estudos associaram elevada produção de TNF- α com lesões teciduais hepáticas entre alcoólatras (BIRD *et al.*, 1990; SCHAFER *et al.*, 1995; CASTILHO, 2010 *apud* BORGUETTI *et al.*, 2017).

1.2 Infecção do paciente

1.2.1 Infecção no traumatismo maxilo facial

A infecção é uma preocupação fundamental no tratamento de pacientes que sofreram traumatismo maxilo facial. Pode-se resultar em falha no reparo da ferida, sepse sistêmica e em não consolidação da fratura (TOPAZIAN, 1997).

A prevenção da infecção é a chave de todos os elementos do tratamento do traumatismo maxilo facial. A infecção resulta da presença de microrganismos patogênicos e da alteração de relação hemostática entre o indivíduo e o seu meio ambiente. Nada altera a homeostase mais repentinamente que um traumatismo agudo (MILORO, 2010).

Após sofrer o traumatismo, os sistemas orgânicos principais são mobilizados para responder a demandas aumentadas. Estas respostas são projetadas para manter a função cardiopulmonar, preservar a perfusão e a nutrição do cérebro e leito esplâncnico, iniciar e modular o processo inflamatório e manter o tônus físico e a capacidade de defesa (KLEINHANS *et al.*, 2014).

As fraturas instáveis têm taxa de infecção mais elevada, pois as bactérias são capazes de continuar invadindo o local da fratura devido à mobilidade. Além disso, a maturação dos vasos sanguíneos neoformados é prejudicada pelo movimento. A hemorragia e a inflamação excessiva no local da fratura, levam a um aumento no número de bactérias (ALPERT, 1990).

Quando a mobilidade ocorre no local fraturado, a organização do calo ósseo é retardada e sua orientação pode não resultar em um calo ósseo funcional. A reorientação do calo ósseo pode resultar em pseudo-artrose com reabsorção e eburnação dos cotos ósseos. Esta pseudo-artrose está invariavelmente infectada nas fraturas compostas dos ossos maxilofaciais. Uma microbiota mista com muitos microrganismos Gram negativos saprófitos é frequente na qual há osso necrosado no local da fratura (ALPERT, 1990).

A instabilidade das fraturas causa a laceração dos vasos sanguíneos neoformados que invadem a região lesada. Isto leva à hemorragia repetida, crescimento bacteriano, crescimento de tecido de granulação e inibição de formação de colágeno. A instabilidade das fraturas contaminadas frequentemente resulta em eburnação dos cotos fraturados e pseudo-artrose não consolidada. A cicatrização sob condições estáveis permite consolidação da fratura com vasos sanguíneos maduros, migração efetiva de fibroblastos, aparecimento precoce de osso esponjoso e união funcional dos cotos fraturados (ALPERT, 1990).

1.2.2 Patogênese da infecção óssea maxilo facial

As fraturas compostas são inicialmente contaminadas por microrganismos presentes no local da lesão. Na cavidade bucal pode estar incluídos todo o espectro da

microbiota bucal presente. (GOOFI, 2007). Neles incluem-se bactérias como os estreptococos, *Klebsiella*, *Eikenella*, *Bacteróides*, *Fusobacterium* e *Peptostreptococcus* e fungos aerófilo como *Cândida albicans*. A contaminação da pele inclui microrganismos preexistentes como o *staphylococcus epidermidis* e o *staphylococcus aureus* e microrganismo adquiridos do ambiente (ALPERT, 1990).

Após diagnosticada a infecção, inicia-se o tratamento de forma imediata através de antibioticoterapia empírica e quando necessário, cirurgia associada. A coleta de secreção ou de tecido local para cultura e teste de sensibilidade ao antibiótico se torna mandatário em infecções graves, tais como aquelas que têm um curso de progressão rápida com disseminação para os espaços faciais profundos, em pacientes imunocomprometidos (diabéticos, etilistas, tabagistas, oncológicos, corticoides dependentes e transplantados), em infecções recidivantes e em infecções que levam à produção de tecidos necróticos. Tais materiais devem ser colhidos através de swabs, seringa ou de remoção de pequeno fragmento de tecido local. A coleta através de swabs é o meio menos confiável pela dificuldade de obter amostra de região profunda e pela possibilidade de contaminação, porém é o meio mais acessível e rápido de se realizar a coleta, e desde que, se estabeleça critérios de antisepsia local e o swab seja introduzido em profundidade ou seja embebido com secreção colhida no interior da lesão, segundo recomenda a ANVISA, é um excelente carreador da amostra. O tecido local removido no ato cirúrgico é a melhor espécie de coleta de material para cultura. Após coletado o material deve ser encaminhado ao laboratório de microbiologia para cultura e teste de sensibilidade ao antibiótico (CORTEZZI, W.; ALBUQUERQUE, E., 1999).

O perfil de sensibilidade ao antimicrobiano testado são relacionados de acordo com a cepa bacteriana isolada e estabelece: a resistência ou a sensibilidade ao antibiótico, se apresenta indução a beta lactamase ou se é positiva para tal enzima e apresenta também o *Minimal Inhibitory Concentraation (MIC)*, ou seja, a concentração inibitória mínima nos revelará a menor concentração plasmática necessária para que o antibiótico possa inibir o crescimento bacteriano, ou seja, é a sensibilidade individual de cada organismo a um determinado antibiótico específico. Para ser efetivo o antibiótico necessita atingir uma concentração plasmática de 3 a 4 vezes o MIC. No entanto, em paciente imunocomprometidos essa concentração aumenta em 8 vezes (CORTEZZI, W.; ALBUQUERQUE, E., 1999).

1.2.3 Infecções do osso e tecidos moles causada por microrganismo

1.2.3.1 Infecções estafilocócicas

Os estafilococos estão entre as bactérias mais comuns e importantes que produzem infecções da cabeça e pescoço. Eles são habitantes normais da pele, do trato respiratório superior e da cavidade bucal, e tendem particularmente a produzir infecções quando a resistência do hospedeiro está diminuída (TOPAZIAN, 1997).

Pertence ao gênero *Staphylococcus* que também engloba diversas espécies como o *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus saprophyticus*, entre outras, além de subespécies.

Os estafilococos são cocos Gram-positivos, imóveis, anaeróbios facultativos, apresentam metabolismo fermentativo com produção de ácido e não de gás. Não são fotossintéticos, nem esporulados. São catalase positivos e capazes de crescer em meios com cerca de 10% de cloreto de sódio. (KLOOS; BANNERMAN, 1999). A maioria das espécies é negativa para a presença de coagulase. A espécie *Staphylococcus aureus* persiste como o representante mais virulento do gênero (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2010).

Os fatores de virulência do *S. aureus* são representados pela enzima hidrolíticas, pelas adesinas e por elementos estruturais capazes de se aderir a tecidos do hospedeiro e evitar a fagocitose. Dentre as toxinas do *S. aureus* destacam-se as toxinas citolíticas ou citotoxinas (alfa-toxina, beta-hemolisina, gama-hemolisina), a leucotoxinas biocomponentes, toxinas que agem nas células fagocíticas e interferem na defesa imunológica do hospedeiro. As enzimas hidrolíticas são representadas pela coagulase, hialuronidase, fibrinolisinase, lipases e nucleases. A coagulase é um importante fator de virulência, pois além de auxiliar na identificação primária do *S. aureus* nas infecções em seres humanos, promove o agrupamento dessas bactérias, convertendo o fibrinogênio em fibrina e formando o coágulo (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2010).

A propensão do *S. aureus* em infectar o osso é decorrente da expressão de receptores para componentes da matriz óssea, facilitando, assim, sua aderência a esse tecido. Mutações em genes que codificam esses receptores reduzem substancialmente a capacidade da bactéria em provocar infecção (O'MAY *et al.*, 2011).

O *S. aureus* não somente é capaz de aderir, mas também de ser internalizado por uma grande variedade de células, incluindo os osteoblastos, mecanismo esse essencial para a patogênese das infecções ósseas (AHAMED *et al.*, 2001). Essa internalização do *S. aureus* pelas células ósseas cria um nicho protetor para as bactérias que impedem a ação dos mecanismos efetores imunes e dos antimicrobianos. A indução de mediadores inflamatórios capazes de modular a ação de osteoblastos e osteoclastos associa-se à interação desses microrganismos com as células ósseas (HENDERSON; NAIR, 2003).

1.2.3.2 Infecções estreptocócicas

A maioria das infecções da cabeça e pescoço é iniciada por estreptococos e perpetuada por microrganismos anaeróbios. Os estreptococos são capazes de elaborar hialuronidases que provocam a lise da substância fundamental do tecido conjuntivo, permitindo que as bactérias se espalhem através dos planos dos tecidos moles. Então essas bactérias são capazes de sintetizar nutrientes dos quais dependem os membros anaeróbios da flora infectante. Além disso, os estreptococos são capazes de consumir os suprimentos locais de oxigênio e, através de seus subprodutos ácidos, reduzir o pH do sítio infectado. Dessa maneira, os estreptococos invasores são capazes de criar um ambiente favorável para o crescimento posterior de bactérias anaeróbicas estritas (BELL *apud* FLYNN, *et al.*, 2006).

Os patógenos usais das infecções de cabeça e pescoço são os estreptococos bucais e anaeróbios. Ambos os grupos são excelentes formadores de abscessos e, quando esses organismos são introduzidos profundamente nos tecidos, a infecção tende a se espalhar através dos compartimentos anatômicos como, por exemplo, ossos e espaços faciais. Muitas das bactérias anaeróbicas são capazes de sintetizar penicilinas. Essa capacidade permite que os membros anaeróbios da flora infectante “retribuem o favor” para as espécies invasoras neutralizando muitos antibióticos β -lactâmicos como, por exemplo, a penicilina, fornecendo proteção para os organismos que, de outro modo, são sensíveis à penicilina (BELL *apud* FLYNN *et al.*, 2006).

1.3 Antibióticos profiláticos para fraturas maxilo faciais

Em pacientes com trauma de face, o antibiótico deve ser administrado quando houver ferimentos com evidencia de contaminação ou infecção. Considera-se contaminado todo ferimento com mais de seis horas, decorrente de crescimento que se instala na ferida e que é potencializado após período de latência de duas a três horas. Embora seja possível não empregar antibióticos profilaticamente em ferimentos limpos, cada vez mais se tem recomendado antibiótico profilático. A batalha entre a bactéria inoculada e o antibiótico administrado profilaticamente é um dos determinantes de destino da ferida (MANGANELLO-SOUZA; CRUZ, 2006).

O uso de antibióticos no paciente com fratura facial tem se mostrado eficaz na redução de incidência de infecção. A terapia usada para ferimentos contaminados, no Hospital Instituto Dr. José Frota, em Fortaleza-CE, por recomendação da Comissão de Infecção Hospitalar, requer antibioticoterapia iniciada tão logo o paciente se apresente com lesão, sendo mantida por toda fase transoperatória.

A administração de antibióticos por razões profiláticas pode ter desvantagens. Estas incluem, nenhuma redução da infecção, apesar da profilaxia; desenvolvimento de números aumentado de bactérias resistentes e retardo no surgimento da infecção. (TOPAZIAN, 1997)

Como a maioria das vezes o uso de antibióticos profiláticos se dá em pacientes comprometidos sistematicamente, há necessidade do uso imediato do antibiótico correto, representando dessa maneira o meio ideal de se limitar a incidência da infecção (PETERSON *et al.*, 2000). A profilaxia dos ferimentos faciais deveria preservar o espectro da penicilina, fornecendo cobertura adicional contra os *Staphylococcus aureus* produtores de penicilinase (O'MAY *et al.*, 2011).

Infecções leves têm mostrado, em vários estudos, boa resposta às penicilinas. Já para as infecções severas que justificam a internação, os antibióticos de escolha não incluem a penicilina. A maior parte da resistência à penicilina que ocorre entre os patógenos bucais é devido à síntese de β -lactamase. A β -lactamase também pode ser encontrada em algumas cepas de *Fusobacterium* e espécies de *Streptococcus* (MILORO *apud* FLYNN, 2006).

O nível tecidual dos antibióticos determina sua efetividade. Estes níveis são claramente dependentes dos níveis séricos, onde o antibiótico deve passar a fim de atingir os níveis terapêuticos nos tecidos moles, ossos e nas cavidades. A

administração de antibióticos pela via oral requer que o medicamento navegue nas particularidades de um estômago altamente ácido, as qualidades químicas dos alimentos ingeridos e o tracto intestinal básico. Uma vez absorvido o antibiótico pela mucosa gástrica ou intestinal, ele pode ser submetido ao metabolismo de primeira ordem no fígado, com subsequente excreção pela bile. Parte do antibiótico excretado pode ser absorvido pelo intestino, resultando na recirculação enterohepática. Por essas razões, os antibióticos administrados oralmente atingem níveis séricos muito mais baixos e numa taxa menor do que quando injetados diretamente no sistema vascular por via intravenosa (MILORO *et al.*, 2010).

1.4 Polimorfismos genéticos

Polimorfismos são variações na sequência do DNA e apresentam frequências superiores a 1% na população. Por conversão, um *locus* polimórfico é aquele no qual existem pelo menos dois alelos com frequência maior que 1%. Alelos com frequências menores que 1% são chamados de “variantes raras” (TURNPENNY; ELLARD, 2009). Em várias situações, polimorfismos genéticos podem alterar a função ou a expressão das proteínas, interferindo na resposta imune inata ou adaptativa e, conseqüentemente, modificando o curso ou a evolução das doenças (KINANE; HART, 2003). Dentre os polimorfismos mais observados, destacam-se: os Polimorfismos por Substituição de um Único Nucleotídeo (*Single Nucleotide Polymorphism*) ou SNPs, bem como os Polimorfismos de Variações no Número de Repetições em Tandem (Variable Number Tandem Repeats) ou VNTRs (MANOLIO, 2010).

1.5 Interleucina-6 (IL-6)

A interleucina-6 (IL-6) é uma citocina inflamatória potente, multifuncional produzida tanto por células imunes: linfócitos, macrófagos e monócitos, quanto por outras células: epiteliais intestinais e endoteliais (SUGUIMOTO *et al.*, 2010). Portadora de atividade redundante e pleiotrópica que medeia uma série de funções fisiológicas, incluindo a diferenciação de linfócitos, proliferação e sobrevivência celular, além de potencializar sinais apoptóticos (KAMIMURA; ISHIHARA; HIRANO, 2003). Adicionalmente, IL-6 exerce efeitos na formação óssea, metabolismo geral e funções endócrinas, tendo a habilidade de afetar diversos tecidos e órgãos. Em

resposta à infecção ou dano tecidual, *IL-6* é prontamente sintetizada e ativa resposta imune aguda, induzindo a diferenciação de células B ativa em plasmócitos produtores de anticorpos (ERSHLER, 1993; WOLVEKAMP; MARQUET, 1990). Esta IL pode ter atividade anti-inflamatória, controlando os níveis de citocinas pró-inflamatórias (XING et al., 1998), ou promover inflamação, pela indução da produção de proteínas da fase aguda (GABAY, 2006).

A *IL-6* tem sido produzida por osteoblastos em resposta a uma grande variedade de sinais, entre eles a infecção pelo *S. aureus* (BOST et al., 1999). Além disso, essa citocina, bem como *TNF- α* e *IL-1 β* contribuem para o aumento da atividade de reabsorção óssea e estimulam a diferenciação dos osteoclastos na presença de osteoblastos (CLARO et al., 1998; TAUBMAN; KAWAI, 2001). Inibidores de *IL-6* têm sido usados para tratar a osteoporose pós-menopáusia e a artrite reumatóide, demonstrando os benefícios da prevenção da resposta da *IL-6* no osso (EDWARDS; WILLIAMS, 2010; JAZAYERI; CARROLL; VERNALLIS, 2010). Antagonistas de *IL-1* (*IL-1RA* – proteína com características anti-inflamatórias, membro da família de *IL-1* e seu antagonista natural) e de *TNF- α* podem reduzir a formação de osteoclastos, e, conseqüentemente, a destruição óssea em modelos de periodontite (AZUMA et al., 2000).

A *IL 6* se constitui em importante marcador inflamatório. É uma citocina envolvida numa série de atividades imunológicas. Ela é sintetizada por monócitos, células endoteliais, fibroblastos e outras células em resposta a microrganismos e também à estimulação por outras citocinas, principalmente a interleucina-1 (*IL-1*) e fator de necrose (*TNF- α*) (SOUZA a, et al., 2008).

A *IL 6* normalmente é expressa em níveis baixos, exceto durante infecção, trauma ou outros fatores estressantes. Entre os vários fatores que regulam a expressão do gene da *IL-6*, estão o estrogênio e a testosterona. Após a menopausa ou andropausa, os níveis de *IL-6* são elevados mesmo na ausência de infecção, trauma ou estresse (ERSHLER, W.B.; KELLER, E.T., 2000 apud TEIXEIRA, 2014).

1.6 Polimorfismo *IL1RN*

Estima-se que cerca de 90% das variações de sequências em seres humanos são causadas por polimorfismos de substituição da base nitrogenada de um único nucleotídeo (Single Nucleotide Polymorphisms – SNPs) (FISHMAN, D., *et al.*, 1998)

Os genes codificadores das três proteínas *IL-1 α* , *IL-1 β* e *IL-1RA*, quais sejam, *IL1A*, *IL1B* e *IL1RN*, respectivamente, encontram-se intimamente associados na região 2q12-q21 no cromossomo 2 humano, (Fig. 2), (AKDIS *et al.*, 2011; JAISWAL *et al.*, 2012). Nesses genes são descritos vários polimorfismos. Dentre eles, os polimorfismos em *IL1B* (codifica a proteína *IL-1 β*) e em *IL1RN* (codifica o antagonista natural de *IL-1 β* , *IL1RA*) têm sido descritos em muitas condições como diabetes melito tipo 2, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, doenças arteriais e metabólicas, câncer gástrico, infertilidade humana masculina, espondilite anquilosante, miopatias, doença de Alzheimer, malária, além de afecções de caráter autoimune (ACHYUT *et al.*, 2006; BLAKEMORE *et al.*, 1996; BUCHS *et al.*, 2001; CAUCI *et al.*, 2010; EL-OMAR *et al.*, 2003; ISODA; OHSUZU, 2006; JAISWAL *et al.*, 2012; VAN DER PAARDT *et al.*, 2002; REINER *et al.*, 2008; RIDER *et al.*, 2000; WALLEY *et al.*, 2004).

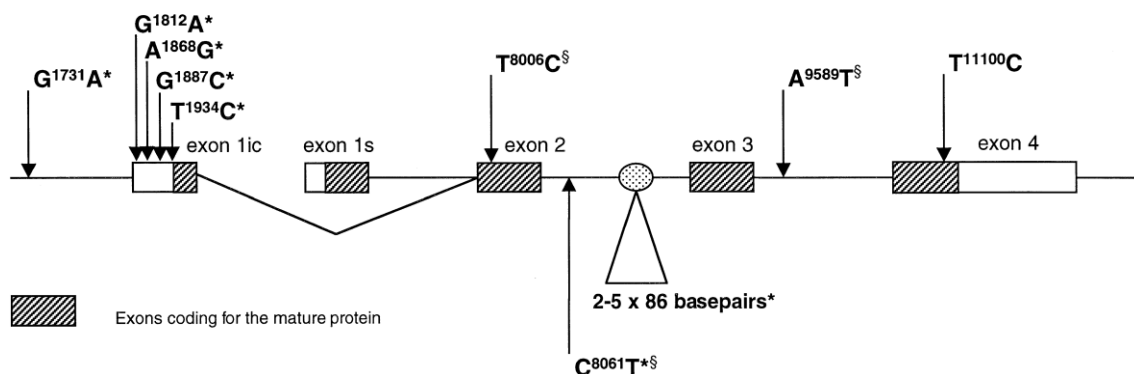


Figura 1 – Estrutura do *IL1RN* com diversos polimorfismos

Fonte: Langdahl *et al.* (2000)

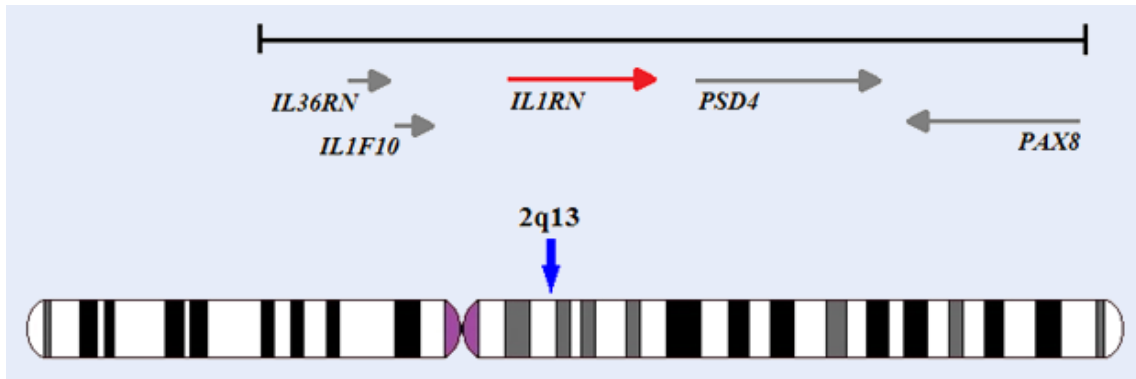


Figura 2 – Cromossomo humano - o locus de IL 1 RN é 2q13

Fonte: <http://atlasgeneticsoncology.org>

Um dos mais importantes polimorfismos genéticos no gene *IL1RN* é uma Variação no Número de Repetições em Tandem (VNTR - Variable Number Tandem Repeats), a qual consiste em uma repetição de uma sequência de 86 pares de bases no íntron 2. (Fig.1). O alelo curto com duas repetições (*IL1RN* *2) tem sido associado a formas clínicas mais graves em várias doenças inflamatórias e infecciosas (AKDIS *et al.*, 2011; ARMINGOHAR *et al.*, 2014).

Citocinas inflamatórias, como interleucina 1 (*IL-1*), apresentam papel importante na reabsorção óssea induzindo a produção de metaloproteinases de matriz (MMPs) e prostaglandinas bem como na diferenciação e indução osteoclástica. A família *IL-1* tem três membros muito bem estudados, dois agonistas: *IL-1 α* e *IL-1 β* e o antagonista *IL-1Ra*. A *IL-1Ra* inibe a ação inflamatória induzida pela *IL-1* ao bloquear a ligação de *IL-1* ao receptor tipo I da *IL-1* (*IL-1RI*). *IL-1Ra* se expressa pelo gene *IL1RN*. (Fig.3). Dentro desse contexto, qualquer alteração que leve à mudança na reposta normal de inflamação pode modificar o processo de reabsorção óssea.

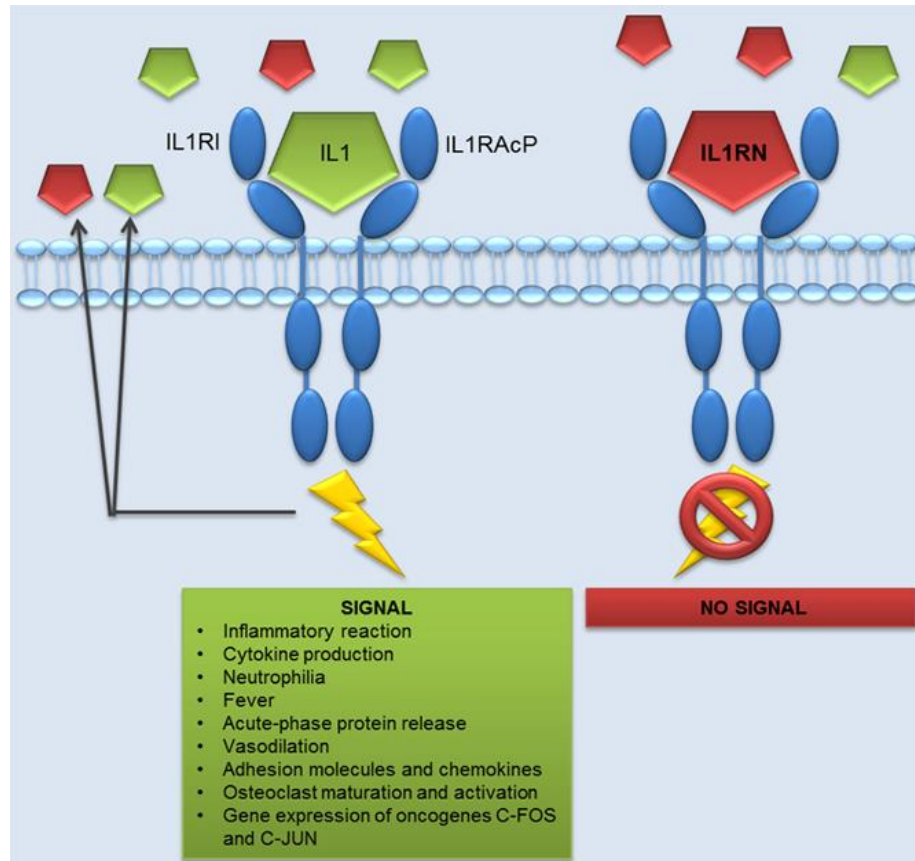


Figura 3 – Quando *IL1* se liga ao receptor *IL1*-receptor induz reação pró-inflamatória e expressão gênica. O bloqueio do receptor por *IL1RN* impede esta resposta

Fonte: <http://atlasgeneticsoncology.org>

2 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

O controle da cicatrização óssea tem grande importância na traumatologia, visto que os princípios gerais que norteiam esta área da saúde são a limpeza, redução precoce com fixação do foco de fratura e uma imobilização deste com uma adequada cobertura do foco assegurando viabilidade circulatória local prevenindo a infecção. Estes princípios têm como objetivo diminuir os efeitos maléficos de um processo inflamatório severo e contínuo na região qual propicia a má união óssea. Na traumatologia Buco-Maxilo-Facial temos algumas dificuldades próprias: exposição ao meio bucal e/ou meio externo, perda de relação oclusal dentária do paciente com instalação de interferência funcional mastigatória.

Ademais, as fraturas buco-maxilares que envolvem o arco dentário estão expostas para o interior da boca, pois apresentam solução de continuidade entre o periósteo e a membrana periodontal, mesmo quando o desvio é de pouca significância. Neste estudo focalizaremos as fraturas faciais que por suas particularidades anatômicas e funcionais e suas relações com os órgãos anexos apresentam circunstâncias especiais que justificam estudo e condutas particulares, não comparáveis com as fraturas dos demais ossos.

As feridas cirúrgicas na região maxilo-faciais, geralmente são classificadas como potencialmente contaminadas, já que há invasão do sistema digestório, porém sem uma contaminação significativa como uma ferida contaminada, em que há exposição ou quebra da cadeia asséptica. Porém, na cirurgia e traumatologia buco-maxilo-facial (CTBMF) também podemos considerar as feridas cirúrgicas como contaminadas ou até mesmo infectadas, desde que haja quebra considerável da cadeia asséptica com exposição da fratura ou infecção com supuração local na ferida cirúrgica, respectivamente. (CORTEZZI, W, 2010).

Frequentemente, essas infecções podem ocorrer imediatamente ou tardiamente após o procedimento cirúrgico, dependendo diretamente do grau de patogenicidade dos microrganismos quanto a sua virulência e quantidade, quanto ao período de incubação dos microrganismos e quanto as defesas do hospedeiro.

As citocinas, proteínas moduladoras da resposta imune no hospedeiro, desempenham um relevante papel na patogênese de doenças inflamatórias. Além disso, há evidências de que citocinas induzidas pela infecção óssea podem contribuir

para a destruição óssea, facilitando a não consolidação dos cotos fraturados (CLARO *et al.*, 2013)

Para isto, propomos um estudo para verificar se as infecções pós-operatória, envolvendo ou não a perda de fixação dos ossos da face, está relacionada à susceptibilidade genética.

3 HIPÓTESES

3.1 Hipótese geral

Polimorfismos genético de IL6 e IL1RN influencia o desenvolvimento e a intensidade das doenças inflamatórias, como altera a gravidade da resposta imune inflamatória, já estudados em outros trabalhos e discutidos na literatura, como bem observado no estudo (O'MAY *et al.*, 2011; 2012; CLARO *et al.*, 2013; AKDIS *et al.*, 2011). Dessa forma, polimorfismos genéticos podem alterar a função ou a expressão das proteínas, interferindo na resposta imune inata ou adaptativa e, conseqüentemente, modificando o curso ou a evolução das doenças, contribuindo para infecções pós-operatórias em pacientes submetidos à cirurgia de fraturas de face, fixada com mini placas de titânio.

3.1.1 Hipóteses de estudo

H0 - O polimorfismo genético não interfere na resposta imune inflamatória, portanto, não contribui com a resposta para regeneração óssea e, conseqüentemente, não interfere nas infecções pós-operatórias das fraturas.

H1 - O polimorfismo genético por suas atividades biológicas pode alterar a função ou a expressão das proteínas, interferindo na resposta imune, amplificando a resposta inflamatória, contribuindo com o desenvolvimento de infecções em pacientes com fraturas faciais, fixadas com mini placas de titânio.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Verificar a associação dos polimorfismos *IL1 RN* e *IL 6* com o desenvolvimento de processos infecciosos pós-operatório em pacientes vítimas de traumas faciais que foram submetidos a tratamentos cirúrgicos.

4.2 Objetivo específico

✓ Avaliar se a presença dos polimorfismos *IL1 RN* e *IL 6* está associada a infecções, em pacientes com traumas de face, que foram submetidos a tratamento cirúrgicos com fixação de mini placas de titânio.

✓ Verificar a prevalência dos agentes infecciosos em pacientes que foram submetidos a tratamento cirúrgico de fratura de face, que desenvolveram infecção pós-operatória.

5 MATERIAL E MÉTODO

5.1 Aspectos éticos da pesquisa

O trabalho de pesquisa foi elaborado segundo as Diretrizes e Normas Internacionais que versam sobre pesquisa com seres humanos, destacadamente a resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde (CNS). Sendo submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Instituto Dr. José Frota e aprovado sob o número de registro: CAAE **46271415.1.0000.5047**.

5.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos neste estudo, pacientes que foram submetidos a osteossíntese de fraturas faciais, com mini placas de titânio, dentro do período da pesquisa e que apresentaram infecção pós-operatória imediata ou tardia com ou sem perda do material de osteossíntese, placas e/ou parafusos.

5.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo:

- ✓ Pacientes que apresentarem lesões neurológicas
- ✓ Pacientes que foram submetidos à osteossíntese de fraturas faciais por meio de fios de aço.
- ✓ Pacientes submetidos à cirurgia ortognática.
- ✓ Pacientes submetidos a tratamento cirúrgico de sequela das fraturas faciais através de reconstrução com enxerto.
- ✓ Pacientes submetidos à cirurgia de lesões patológicas na região bucomaxilofaciais ou aqueles pacientes que sofreram fraturas patológicas.
- ✓ Pacientes submetidos à redução e fixação de fraturas por meio de fixadores externos.
- ✓ Pacientes menores de 18 anos e maiores de 70 anos.
- ✓ Pacientes imunossuprimidos.

5.4 Critérios de retirada

Foram retirados do estudo:

- ✓ Desistência, abandono ou falta de colaboração do paciente.
- ✓ Pacientes que durante a pesquisa sofreram outro tipo de trauma e voltaram a ter nova intervenção cirúrgica.
- ✓ Ocorrência de doenças sistêmica que impeça a continuidade da pesquisa

5.5 Procedimentos

5.5.1 Levantamento de dados do paciente

Os pacientes foram entrevistados de maneira individual pelo pesquisador no ambulatório da odontologia do Hospital Instituto Dr. José Frota durante o período em que estiveram internados. Foram informados e ficaram cientes dos objetivos e da relevância do estudo, participando voluntariamente da pesquisa. Foram examinados clinicamente através de palpação intra e extra-oral do esqueleto facial para verificação de possível sítio infeccioso.

Os dados, foram registrados em uma ficha própria específica para a pesquisa (apêndice A). Todas as fichas eram analisadas pelo pesquisador. Todos os dados pertinentes as pesquisas foram anotadas e posteriormente tabuladas.

5.5.2 Análises dos resultados

Os dados foram tabulados no Microsoft Excel e exportados para o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 20,0 para Windows, no qual foram realizadas as análises estatísticas com 95% de confiança. Foram expressas as frequências absoluta e percentual de cada variável cruzadas entre si por meio dos testes exato de Fisher ou Qui-quadrado de Pearson. Utilizou-se, adicionalmente, modelo de regressão logística multinomial para avaliação da taxa de risco independente das variáveis de desfecho do estudo (infecção e infecção com perda de placa).

5.5.3 Tipo de estudo

Este estudo tem caráter experimental, assim como sua revisão científica foi realizado após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Instituto Dr. José Frota, na cidade de Fortaleza-CE, hospital de onde os pacientes foram provenientes, sob o número de registro: CAAE 46271415100005047.

O trabalho foi realizado em pacientes com trauma facial e que foram submetidos a tratamentos cirúrgico para redução e fixação dos ossos da face com mini placas de titânio e que de algum modo desenvolveram infecção, associado ou não a perda de fixação e conseqüentemente redução inadequada dos cotos fraturados.

O estudo foi longitudinal prospectivo em pacientes atendidos no serviço de Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Faciais do Instituto Dr. José Frota, na cidade de Fortaleza-CE, no período de Maio de 2016 a Novembro de 2017.

O estudo foi realizado em pacientes da clínica de Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial do Hospital Dr. José Frota. Foram coletadas amostras de sangue (05 ml) dos pacientes para análise da presença de polimorfismos em *IL1 RN* e *IL6*. Foram solicitadas informações relativas à identificação do paciente, como etnia, gênero, estado civil, profissão, situação sócio econômica, etilismo, tabagismo. Foram avaliados quanto ao mecanismo de lesão, etiologia, grau de nutrição, exames laboratoriais de rotina, culturas (Fig. 10 e 11) e exames de imagens radiológicas. As amostras de sangue (05 ml) foram adquiridas durante a solicitação dos exames de rotina, aos quais o paciente já teria se submetido. Estas amostras, foram acondicionadas em um tubo para coleta de sangue a vácuo contendo etilenodiaminotetracético (EDTA), tampa roxa, para amplificação de DNA por reações em cadeia da polimerase (PCR).

Todos processos de análise de polimorfismos foram realizados no Laboratório de Genética Molecular (LABGEM) da Universidade Federal do Ceará.

5.6 Extração do DNA

Para a extração do DNA foram utilizados 5 ml de sangue periférico coletados dos pacientes. Os leucócitos foram obtidos após a realização do *buffy-coat*, processo que envolve a lise das hemácias, desse modo, preservando os leucócitos íntegros.

A extração do DNA, utilizando o método de *salting-out*, foi realizada em seguida ao *buffy-coat*. Nos casos em que o procedimento não foi imediato, o pellet de leucócitos foi armazenado em freezer, em temperatura de -20°C , para posterior extração em até 15 dias, sendo ressaltado que o ideal seria a extração ser realizada em até 48 horas após a coleta. A quantificação do DNA foi determinada utilizando NanoDrop™ 3300 fluorospectrometer e a qualidade do DNA extraído foi analisado no gel de agarose 1%.

O polimorfismo genético de *IL6* foi detectado por PCR-RFLP, e o polimorfismo de *IL1RN* detectado por PCR.

Todas as reações para detecção de polimorfismo e suas análises foram realizadas no Laboratório de Genética Molecular (LABGEM) da Universidade Federal do Ceará, seguindo o Procedimento Operacional Padrão (POP) – Procedimentos Básicos-Extração daquele laboratório.

5.7 Detecção do polimorfismo da *IL6*

A presença do polimorfismo de único nucleotídeo (SNP) -174 G/C (rs1800795) no gene que codifica a interleucina *IL-6* foi detectada por meio da análise do DNA genômico, utilizando Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e RFLP (restriction fragment length polymorphism). Amostras genotipadas previamente e possuidoras dos sítios de clivagem para a enzima de restrição utilizada, foram usadas como controle das reações de restrição enzimática. As reações para determinar a presença deste polimorfismo foram conduzidas no Laboratório de Genética Molecular – LABGEM da Universidade Federal do Ceará.

Na reação de PCR, foram utilizadas as seguintes concentrações de reagentes: 1x GoTaq® Master Mix (Promega), $0,3\mu\text{M}$ de cada oligonucleotídeo iniciador, 50 ng de DNA e água estéril suficiente para $20\mu\text{L}$. As sequências dos iniciadores utilizados foram F: 5'TGACTTCAGCTTTACTCTTTGT3'e R

5'CTGATTGGAAACCTTATTAAG3' (temperatura de anelamento: 55°C) com amplificação de fragmento de 198 pares de bases. O produto do PCR foi visualizado em gel de agarose 1% corado com brometo de etídeo sob transluminador de luz ultravioleta. Os produtos gerados foram submetidos à digestão enzimática com 4U da endonuclease de restrição SfaNI, acrescida do tampão sugerido pelo fabricante em um volume final de 7,5µL. Os fragmentos resultantes da restrição foram visualizados em gel de poliacrilamida 6% e posteriormente corados com nitrato de prata (Fig. 4). A genotipagem das amostras foi feita baseando-se nos diferentes tamanhos de fragmentos gerados: GG(Homozigoto Selvagem) (140pb), GC (Heterozigoto) (140 e 198pb) e CC(Homozigoto Polimórfico) (198pb). (Fig.5) (Fig.6)

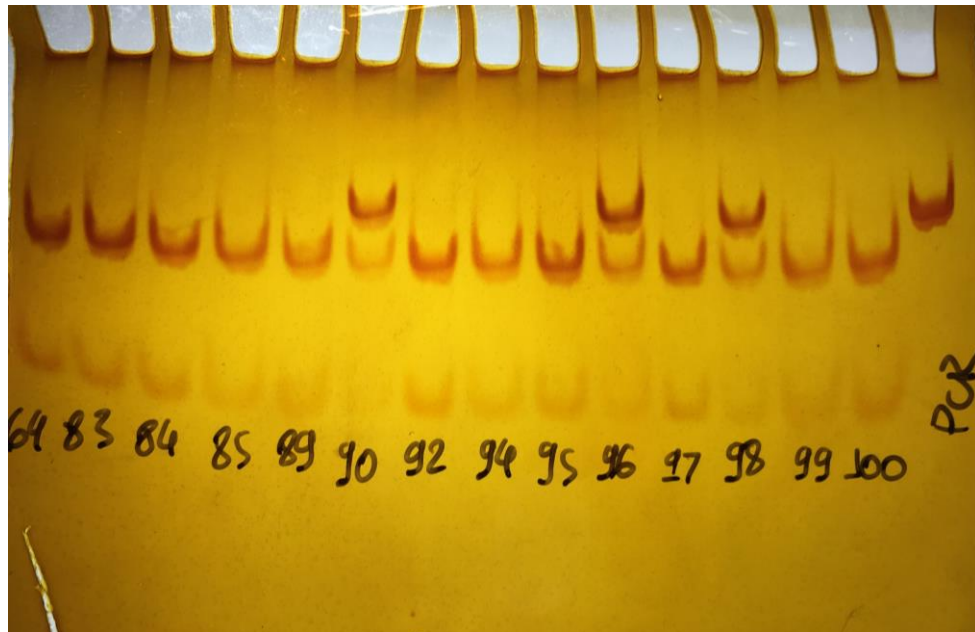


Figura 4 – Gel de poliacrilamida de IL6

Fonte: Arquivo próprio realizado no LABGEM

PCR – IL-6 (198pb)

(174 G/C) rs1800795

Projeto: Fraturas Nome: Manoel Mello

Data: 13/05/18

| Amostra | Res. PCR | Amostra | Res. PCR | Amostra | Res. PCR |
|----------|----------|-----------|----------|-----------|----------|
| 1 FRT 30 | + | 6 FRT 38 | + | 11 FRT 43 | + |
| 2 FRT 31 | + | 7 FRT 39 | + | 12 FRT 44 | + |
| 3 FRT 34 | + | 8 FRT 40 | + | 13 FRT 48 | + |
| 4 FRT 35 | + | 9 FRT 41 | + | 14 FRT 49 | + |
| 5 FRT 36 | + | 10 FRT 42 | + | 15 FRT 50 | + |

Resultados da PCR: + (positivo); - (negativo); **FORTE** (banda mais forte que o normal); **FRACA** (banda mais fraca que o normal); **BI** (banda inespecífica); > (banda maior que o esperado); < (banda menor que o esperado); **OBS** (outros – discriminar no espaço destinado às observações abaixo!)

| PCR | | | |
|------------------|-------------------|-----------------------|--------------------|
| Reagentes | Vol. p/ 1 amostra | x nº de amostras + 5% | Concentração final |
| Água (BSA) | 8,2 | 129,15 | |
| Master Mix | 10 | 159,5 | |
| Primer F [20 µM] | 0,4 | 6,3 | |
| Primer R [20 µM] | 0,4 | 6,3 | |
| DNA [50 ng/µL] | 1 | — | |
| TOTAL | 20 µL | 299,25 | |

Distribuir 19 µL do mix em cada tubo + 1 µL de DNA

PROGRAMA:

94°C – 5 min
 94°C – 1min
 55°C – 45seg
 72°C – 1min
 72°C – 5min
 4°C

} 35x

CORRIDA EM AGAROSE 1%

70V
 20 min

| RESTRIÇÃO | | | |
|-----------|-------------------|-----------------------|--------------------|
| Reagentes | Vol. p/ 1 amostra | x nº de amostras + 5% | Concentração final |
| Água | 5,6 | 88,2 | |
| Tampão | 1,3 | 20,47 | |
| BSA | 0,3 | 4,72 | |
| SFaN1 | 0,3 | 4,72 | |
| Total | | | |

Distribuir 7,5 µL do mix em cada tubo + 5µL de amplicon

Data: ___/___/___

OVERNIGHT (16H) A 37°C**CORRIDA EM POLIACRILAMIDA 8%**

60V
 60min

| Selv | Het | Pol |
|------|-----|-----|
| | | |
| | | |
| | | |

pb
pb
pb

OBSERVAÇÕES: Selvagem- GG(140pb)

CC(198pb)

GC(198/140)

CONTROLE: OM135(CC) / OM134(GC) / OM143GG

Figura 5 – PCR IL6

Fonte: LABGEM

ELETROFORESE

Gel: 6 % Voltagem 60 V Tempo da corrida 60 min Responsável: Manoel Mello

Finalidade Gel 1 RFLP Data 17/05/18 Finalidade Gel 2 RFLP Data 17/05/18

IL6

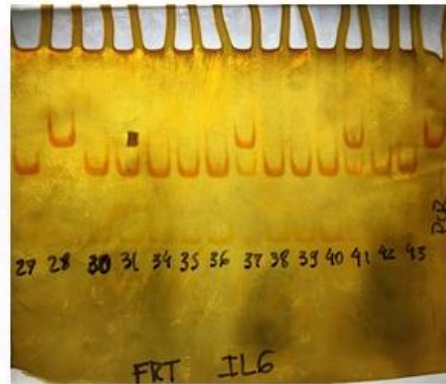
| Poço | Amostra | Resultado |
|------|---------|-----------|
| 1 | FRT 12 | GC |
| 2 | FRT 13 | GG |
| 3 | FRT 14 | GG |
| 4 | FRT 15 | GG |
| 5 | FRT 17 | GG |
| 6 | FRT 18 | GG |
| 7 | FRT 19 | GG |
| 8 | FRT 20 | GG |
| 9 | FRT 21 | GG |
| 10 | FRT 22 | GG |
| 11 | FRT 23 | GG |
| 12 | FRT 24 | GG |
| 13 | FRT 25 | GC |
| 14 | FRT 26 | GG |
| 15 | PCR | OK |

G
E
L
1

IL6

| Poço | Amostra | Resultado |
|------|---------|-----------|
| 1 | FRT 27 | GG |
| 2 | FRT 28 | CC |
| 3 | FRT 30 | GG |
| 4 | FRT 31 | GG |
| 5 | FRT 34 | GG |
| 6 | FRT 35 | GG |
| 7 | FRT 36 | GG |
| 8 | FRT 37 | GC |
| 9 | FRT 38 | GG |
| 10 | FRT 39 | GG |
| 11 | FRT 40 | GG |
| 12 | FRT 41 | GC |
| 13 | FRT 42 | GG |
| 14 | FRT 43 | GG |
| 15 | PCR | OK |

G
E
L
2



OBSERVAÇÕES: _____

Figura 6 – Eletroforese IL6

Fonte: Arquivo próprio realizado no LABGEM

5.8 Detecção do polimorfismo da *IL1RN*

A variação polimórfica do gene da *IL1RN* foi detectada por meio da análise do DNA genômico, utilizando Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). As reações para determinar a presença deste polimorfismo foram conduzidas no Laboratório de Genética Molecular – LABGEM da Universidade Federal do Ceará.

Na reação de PCR, foram utilizadas as seguintes concentrações de reagentes: 1x GoTaq® Master Mix (Promega), 0,4µM de cada oligonucleotídeo iniciador, 100 ng de DNA e água estéril suficiente para 20µL. As sequências dos iniciadores utilizados foram F: 5'-CTCAGCAACTCCTAT-3' e R 5'-TCCTGGTCTGCAGGTAA-3' (temperatura de anelamento: 58°C) com amplificação de fragmentos de comprimentos variados (240pb, 326pb, 412pb, 484pb, 498pb) (UPADHYAY *et al.*, 2008). Os produtos do PCR foram visualizados em gel de poliacrilamida 6% e posteriormente corados com nitrato de prata. (Fig. 7) (Fig.8).

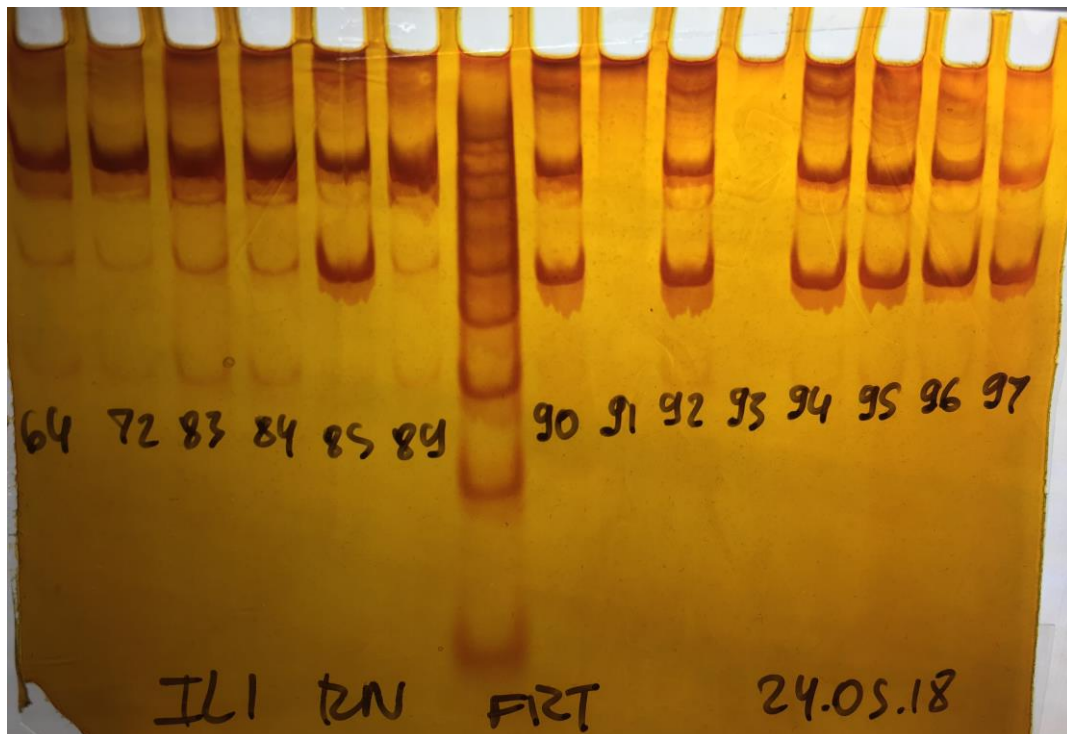


Figura 7 – Gel de poliacrilamida de *IL1 RN*

Fonte: Arquivo próprio realizado no LABGEM

Polimorfismo IL-RN

LABGEM

Projeto: Fraturas Nome: Manoel Mello Data: 23/05/18

| | Amostra | Res. PCR | | Amostra | Res. PCR | | Amostra | Res. PCR |
|---|---------|----------|----|---------|----------|----|---------|----------|
| 1 | FRT 94 | | 6 | FRT 85 | | 11 | FRT 98 | |
| 2 | FRT 95 | | 7 | FRT 89 | | 12 | FRT 99 | |
| 3 | FRT 103 | | 8 | FRT 90 | | 13 | FRT 100 | |
| 4 | FRT 83 | | 9 | FRT 92 | | 14 | | |
| 5 | FRT 84 | | 10 | FRT 96 | | 15 | | |

Resultados da PCR: + (positivo); - (negativo); **FORTE** (banda mais forte que o normal); **FRACA** (banda mais fraca que o normal); **BI** (banda inespecífica); > (banda maior que o esperado); < (banda menor que o esperado); **OBS** (outros – discriminar no espaço destinado às observações abaixo!)

| PCR | | | |
|-----------------|-------------------|-----------------------|--------------------|
| Reagentes | Vol. p/ 1 amostra | x nº de amostras + 5% | Concentração final |
| Água Com BSA | 8,2 | 111,93 | |
| Master Mix | 10,0 | 136,5 | |
| Primer F [20µM] | 0,4 | 5,46 | |
| Primer R [20µM] | 0,4 | 5,46 | |
| DNA [50ng/µL] | 1 µL | | |
| TOTAL | 20 µL | 259,35 | |

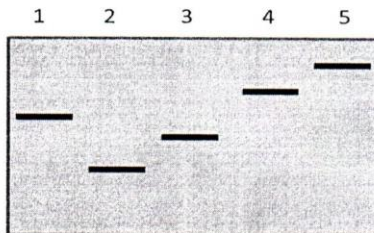
PROGRAMA:

95°C – 5 min
 95°C – 1 min
 55°C – 50 seg } 40x
 72°C – 1 min
 72°C – 7 min
 4°C

Distribuir 19 µL do mix em cada tubo + 1 µL de DNA

CORRIDA EM POLIACRILAMIDA 6%

80 V
 60 min



Alelo 1 (A): 410pb (4 repetições)
 Alelo 2 (B): 240pb (2 repetições)
 Alelo 3 (C): 325pb (3 repetições)
 Alelo 4 (D): 500pb (5 repetições)
 Alelo 5 (E): 595pb (6 repetições)

OBSERVAÇÕES: _____

Figura 8 – Alelos do gene IL1 RN

Fonte: LABGEM

ELETROFORESE

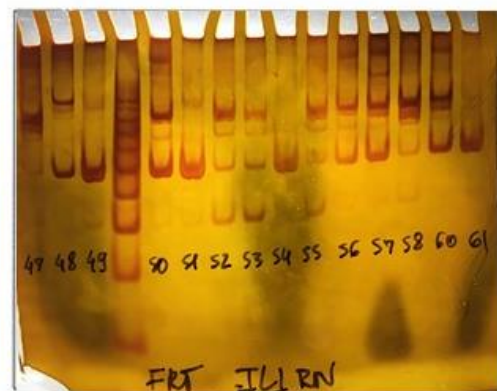
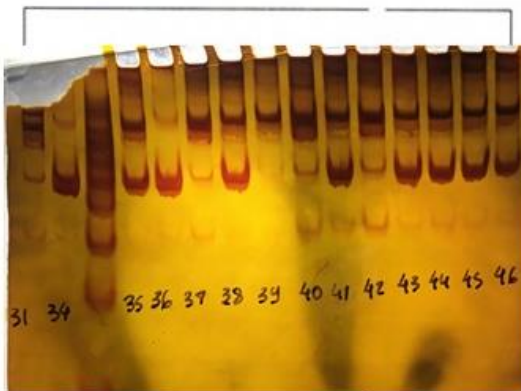
Gel: 6 % Voltagem 60 V Tempo de corrida 90 min Responsável: Manoel Mello

Finalidade Gel 1 ILRN Data 19/05/18

Finalidade Gel 2 ILRN Data 19/05/18

| Poço | Amostra | Resultado |
|------|---------|-----------|
| 1 | FRT 31 | 410/500 |
| 2 | FRT 34 | 240 |
| 3 | 50 pb | OK |
| 4 | FRT 35 | 240/410 |
| 5 | FRT 36 | 240 |
| 6 | FRT 37 | 410 |
| 7 | FRT 38 | 240/410 |
| 8 | FRT 39 | 410 |
| 9 | FRT 40 | 410 |
| 10 | FRT 41 | 240/410 |
| 11 | FRT 42 | 410 |
| 12 | FRT 43 | 240/410 |
| 13 | FRT 44 | 240/410 |
| 14 | FRT 45 | 240/410 |
| 15 | FRT 46 | 240/410 |

| Poço | Amostra | Resultado |
|------|---------|-----------|
| 1 | FRT 47 | 410 |
| 2 | FRT 48 | 240/500 |
| 3 | FRT 49 | 240 |
| 4 | 50 pb | - |
| 5 | FRT 50 | 240/410 |
| 6 | FRT 51 | 240 |
| 7 | FRT 52 | 410 |
| 8 | FRT 53 | 410 |
| 9 | FRT 54 | 240 |
| 10 | FRT 55 | 410 |
| 11 | FRT 56 | 240/410 |
| 12 | FRT 57 | 240/410 |
| 13 | FRT 58 | 410 |
| 14 | FRT 60 | 240/410 |
| 15 | FRT 61 | 240 |



OBSERVAÇÕES: _____

Figura 9 – Eletroforese IL1RN

Fonte: Arquivo próprio realizado no LABGEM

6 RESULTADOS

Um total de 96 pacientes foram avaliados nesse estudo, destes 78 (81,3%) eram do sexo masculino e 18 (18,8%) eram do sexo feminino. Do gene da *IL-6*, apenas 02 (2,1%) pacientes apresentaram polimorfismo (CC), 29 (30,9%) eram heterozigotos (GC) e 63 (67,0%) apresentavam o gene selvagem (GG). Do gene da *IL1RN*, apenas 08 (8,5%) pacientes apresentaram polimorfismo (CC), 44 (46,8%) eram heterozigotos (CL) e 42 (44,7%) apresentavam o gene selvagem (LL). Infecção da cirurgia pôde ser observada em 15 (15,6%) pacientes e infecção associada a perda de fixação, em apenas 4 (4,2%). Um paciente apresentou os dois eventos (infecção e infecção associada a perda de placa) e um total de 18 pacientes apresentaram algum sinal de infecção (18,8%) (Tabela 1). Nenhum paciente apresentou o polimorfismo dos dois genes e não houve diferença estatisticamente significativa entre a prevalência do polimorfismo do gene da *IL-6* e da *IL1RN* ($p=1,000$) (Tabela 2).

Considerando o perfil microbiológico dos pacientes da amostra com infecção, foi observado que o microrganismo mais comumente encontrado foram o *Staphylococcus aureus* em 90% dos pacientes sendo também encontrados *Streptococcus mitis*, *Enterobacter cloacae*, *Streptococcus oralis*, *Pneumoniae aeruginosas* e *Actinomyces baumannii* perfazendo igualmente o restante da flora bacteriana nos casos pesquisados. (Artigo)

Tabela 1 – Caracterização da amostra de pacientes submetidos a fixação de placas de titânio que exibiram infecção associada ou não a perda da fixação

| | N | % |
|-------------------------------|----|------|
| Sexo | | |
| Feminino | 18 | 18,8 |
| Masculino | 78 | 81,3 |
| Infecção | | |
| Não | 81 | 84,4 |
| Sim | 15 | 15,6 |
| Infecção e perda placa | | |
| Não | 92 | 95,8 |
| Sim | 4 | 4,2 |
| Infecção total | | |
| Não | 78 | 81,3 |
| Sim | 18 | 18,8 |
| IL6 | | |
| GG (Selvagem) | 63 | 67,0 |
| GC (Heterozigoto) | 29 | 30,9 |
| CC (Polimórfico) | 2 | 2,1 |
| IL1RN | | |
| LL (Selvagem) | 42 | 44,7 |
| CL (Heterozigoto) | 44 | 46,8 |
| CC (Polimórfico) | 8 | 8,5 |

Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.

Fonte: arquivo próprio

Tabela 2 – Associação entre os polimorfismos dos genes da IL-6 e da IL1RN em pacientes submetidos a fixação de placas de titânio.

| | Polimorfismo IL6 | | p-Valor |
|--|------------------|-----|---------|
| | Não | Sim | |
| | | | |

| Polimorfismo IL1RN | | | |
|---------------------------|----|---|-------|
| Não | 84 | 2 | 1,000 |
| Sim | 8 | 0 | |

Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.

* $p < 0,05$, teste exato de Fisher ou Qui-quadrado de Pearson.

Fonte: Arquivo próprio

A presença de polimorfismo dos genes da *IL-6* e da *IL1RN* mostraram-se igualmente distribuídos entre homens e mulheres ($p=0,590$ e $p=0,684$, respectivamente) sem diferença estatística entre esses dois grupos (Tabela 3). Não houve diferença estatisticamente significativa entre a prevalência de infecção ($p=1,000$) ou infecção associada a perda da placa ($p=0,744$) e a distribuição por gênero. Apesar do polimorfismo do gene da *IL1RN* não influenciar na prevalência de infecção ($p=0,428$) ou na infecção associada a perda de placa ($p=0,490$), os pacientes com polimorfismo do gene da *IL6* (CC) mostraram elevada prevalência de infecção associada a perda de placa ($p=0,003$) e menor incidência de infecção total ($p=0,001$). Não houve associação significativa entre a infecção apenas e o polimorfismo do gene da *IL-6* ($p=0,401$) (Tabela 4).

Tabela 3 – Associação entre o gênero e os polimorfismos dos genes da IL-6 e da IL1RN em pacientes submetidos a fixação de placas de titânio

| | Sexo | | p-Valor |
|-------------------|-------------|-------------|---------|
| | Feminino | Masculino | |
| IL6 | | | |
| GG (Selvagem) | 11 61,1% | 52 68,4% | 0,590 |
| GC (Heterozigoto) | 7 38,9% | 22 28,9% | |
| CC (Polimórfico) | 0 0% | 2 2,6% | |
| IL1RN | | | |
| LL (Selvagem) | 7 38,9% | 35 46,1% | 0,684 |
| CL (Heterozigoto) | 10 55,6% | 34 44,7% | |

| | | |
|------------------|-----------|-----------|
| CC (Polimórfico) | 1 5,6% | 7 9,2% |
|------------------|-----------|-----------|

Dados expressos em forma de frequência absoluta e percentual.

* $p < 0,05$, teste exato de Fisher ou Qui-quadrado de Pearson.

Fonte: Arquivo próprio

Tabela 4 – Caracterização gênica da amostra de pacientes submetidos a fixação de placas de titânio que exibiram infecção associada ou não a perda da placa

| | Infecção | | | Infecção e perda placa | | | Infecção total | | |
|-------------------|-------------|-------------|---------|------------------------|------------|--------------|----------------|-------------|--------------|
| | Não | Sim | p-Valor | Não | Sim | p-Valor | Não | Sim | p-Valor |
| | | | | | | | | | |
| Sexo | | | | | | | | | |
| Feminino | 15 18,5% | 3 20,0% | 1,000 | 17 18,5% | 1 25,0% | 0,744 | 15 19,2% | 3 16,7% | 1,000 |
| Masculino | 66 81,5% | 12 80,0% | | 75 81,5% | 3 75,0% | | 63 80,8% | 15 83,3% | |
| IL6 | | | | | | | | | |
| GG (Selvagem) | 53 67,1% | 10 66,7% | 0,401 | 62 68,9% | 1 25,0% | 0,003 | 53* 67,9% | 10 55,6% | 0,001 |
| GC (Heterozigoto) | 25 31,6% | 4 26,7% | | 27 30,0% | 2 50,0% | | 25* 32,1% | 4 22,2% | |
| CC (Polimórfico) | 1 1,3% | 1 6,7% | | 1 1,1% | 1 25,0% | | 0 ,0% | 4* 22,2% | |
| IL1RN | | | | | | | | | |
| LL (Selvagem) | 35 44,3% | 7 46,7% | 0,428 | 41 45,6% | 1 25,0% | 0,490 | 35 44,9% | 7 38,9% | 0,250 |
| CL (Heterozigoto) | 36 45,6% | 8 53,3% | | 41 45,6% | 3 75,0% | | 35 44,9% | 11 61,1% | |
| CC (Polimórfico) | 8 10,1% | 0 ,0% | | 8 8,9% | 0 ,0% | | 8 10,3% | 0 ,0% | |

* $p < 0,05$, teste exato de Fisher ou Qui-quadrado de Pearson.

Quando o polimorfismo gênico foi considerado, independentemente do tipo de gene, pôde-se observar que os pacientes com polimorfismo do gene da *IL-6* apresentaram maior prevalência de infecção associada à perda de placa (25,0%) e de infecção total (26,4%) que os pacientes sem o polimorfismo desse gene (1,1%)

($p=0,001$). O polimorfismo da *IL-6* não influenciou na presença de infecção sem perda de placa ($p=0,184$) e o polimorfismo da *IL1RN* não influenciou na presença de infecção associada ($p=1,000$) ou não ($p=0,198$) a perda de placa (Tabela 5).

Tabela 5 – Influência do polimorfismo gênico de *IL-6* e *IL-1RN* na prevalência de infecção associada ou não a perda de placas de titânio em pacientes submetidos a fixação de fratura de face

| | Total | Infecção | | p-Valor | Infecção e perda placa | | p-Valor | Infecção total | | p-Valor |
|---------------------|-------|----------|--------|---------|------------------------|--------|--------------|----------------|--------|--------------|
| | | Não | Sim | | Não | Sim | | Não | Sim | |
| Polimorfismo | | | | | | | | | | |
| IL6 | | | | | | | | | | |
| Não | 92 | 78 | 14 | 0,184 | 89* | 3 | 0,001 | 78* | 14 | 0,001 |
| | 97,9% | 98,7% | 93,3% | | 98,9% | 75,0% | | 100,0% | 77,8% | |
| Sim | 2 | 1 | 1 | | 1 | 1* | | 0 | 4* | |
| | 2,1% | 1,3% | 6,7% | | 1,1% | 25,0% | | ,0% | 22,2% | |
| Polimorfismo | | | | | | | | | | |
| IL1RN | | | | | | | | | | |
| Não | 86 | 71 | 15 | 0,198 | 82 | 4 | 1,000 | 70 | 18 | 0,345 |
| | 91,5% | 89,9% | 100,0% | | 91,1% | 100,0% | | 89,7% | 100,0% | |
| Sim | 8 | 8 | 0 | | 8 | 0 | | 8 | 0 | |
| | 8,5% | 10,1% | ,0% | | 8,9% | ,0% | | 10,3% | ,0% | |

* $p<0,05$, teste exato de Fisher ou Qui-quadrado de Pearson.

Quando os pacientes foram ajustados por gênero, pôde-se observar que, a presença de infecção e perda de placa ($p=0,001$) e os índices de infecção total ($p=0,001$) foram estatisticamente associada a polimorfismo do gene da *IL-6* nos pacientes do sexo masculino ($p=0,001$). As demais associações não se mostraram significantes (Tabela 6). Na avaliação do cruzamento entre genes e a prevalência de infecção a co-associação entre a expressão de *IL-1RN* e *IL-6* não mostrou associação com as taxas de infecção e perda de placa e nos índices de infecção total (Tabela 7).

Tabela 6 – Influência do polimorfismo gênico de IL-6 e IL-1RN ajustada por sexo na prevalência de infecção associada ou não a perda de placas de titânio em pacientes submetidos a fixação de fratura de face

| | Infecção | | | Infecção e perda de placa | | | Infecção total | | |
|----------------------|----------|--------|---------|---------------------------|--------|--------------|----------------|--------|--------------|
| | Não | Sim | p-Valor | Não | Sim | p-Valor | Não | Sim | p-Valor |
| Feminino | | | | | | | | | |
| Polimorfismo IL6 - | 15 | 3 | 1,000 | 17 | 1 | 1,000 | 15 | 3 | 1,000 |
| | 100,0% | 100,0% | | 100,0% | 100,0% | | 100,0% | 100,0% | |
| Polimorfismo IL6 + | 0 | 0 | | 0 | 0 | | 0 | 0 | |
| | ,0% | ,0% | | ,0% | ,0% | | ,0% | ,0% | |
| Masculino | | | | | | | | | |
| Polimorfismo IL6 - | 63 | 11 | 0,179 | 72* | 2 | 0,001 | 63 | 11 | 0,001 |
| | 98,4% | 91,7% | | 98,6% | 66,7% | | 100,0% | 73,3% | |
| Polimorfismo IL6 + | 1 | 1 | | 1 | 1* | | 0 | 4 | |
| | 1,6% | 8,3% | | 1,4% | 33,3% | | ,0% | 26,7% | |
| Feminino | | | | | | | | | |
| Polimorfismo IL1RN - | 14 | 3 | 1,000 | 16 | 1 | 1,000 | 14 | 3 | 1,000 |
| | 93,3% | 100,0% | | 94,1% | 100,0% | | 93,3% | 100,0% | |
| Polimorfismo IL1RN + | 1 | 0 | | 1 | 0 | | 1 | 0 | |
| | 6,7% | ,0% | | 5,9% | ,0% | | 6,7% | ,0% | |
| Masculino | | | | | | | | | |
| Polimorfismo IL1RN - | 57 | 12 | 0,588 | 66 | 3 | 1,000 | 56 | 15 | 0,335 |
| | 89,1% | 100,0% | | 90,4% | 100,0% | | 88,9% | 100,0% | |
| Polimorfismo IL1RN + | 7 | 0 | | 7 | 0 | | 7 | 0 | |
| | 10,9% | ,0% | | 9,6% | ,0% | | 11,1% | ,0% | |

*p<0,05, teste exato de Fisher ou Qui-quadrado de Pearson.

Tabela 7: Influência da co-associação do polimorfismo gênico de IL-6 e IL-1RN na prevalência de infecção associada ou não a perda de placas de titânio em pacientes submetidos a fixação de fraturas faciais

| | Infecção | | | Infecção e perda placa | | | Infecção total | | |
|------------------|-------------|------------|---------|------------------------|------------|---------|----------------|------------|---------|
| | Não | Sim | p-Valor | Não | Sim | p-Valor | Não | Sim | p-Valor |
| IL1RN*IL6 | | | | | | | | | |
| LL/GG | 26 32,1% | 7 46,7% | 0,275 | 32 34,8% | 1 25,0% | 1,000 | 26 33,3% | 7 38,9% | 0,655 |
| LL/GC | 6 7,4% | 3 20,0% | 0,145 | 9 9,8% | 0 ,0% | 1,000 | 6 7,7% | 3 16,7% | 0,363 |
| LL/CC | 0 ,0% | 0 ,0% | 1,000 | 0 ,0% | 0 ,0% | 1,000 | 0 ,0% | 0 ,0% | 1,000 |
| CL/CC | 0 ,0% | 0 ,0% | 1,000 | 0 ,0% | 0 ,0% | 1,000 | 0 ,0% | 0 ,0% | 1,000 |
| CL/GC | 14 17,3% | 4 26,7% | 0,471 | 16 17,4% | 2 50,0% | 0,158 | 14 17,9% | 4 22,2% | 0,739 |
| CL/GG | 21 25,9% | 3 20,0% | 0,755 | 24 26,1% | 0 ,0% | 0,569 | 21 26,9% | 3 16,7% | 0,548 |
| CC/CC | 0 ,0% | 0 ,0% | 1,000 | 0 ,0% | 0 ,0% | 1,000 | 0 ,0% | 0 ,0% | 1,000 |
| CC/GC | 2 2,5% | 0 ,0% | 1,000 | 2 2,2% | 0 ,0% | 1,000 | 2 2,6% | 0 ,0% | 1,000 |
| CC/GG | 0 ,0% | 0 ,0% | 1,000 | 0 ,0% | 0 ,0% | 1,000 | 0 ,0% | 0 ,0% | 1,000 |

*p<0,05, teste exato de Fisher ou Qui-quadrado de Pearson.

Em modelo de regressão logística multinomial a infecção não mostrou associação com nenhum dos fatores estudados, no entanto, o polimorfismo do gene da *IL-6* mostrou aumentar em 32,50 (IC95% = 1,45 - 725,59) vezes o risco de infecção e perda de placas de fixação (Tabela 8).

Tabela 8 – Análise multivariada dos fatores gênicos modificadores da prevalência de infecção, associada ou não a perda de placas de titânio, em pacientes submetidos a fixação de fraturas faciais

| | p-Valor | OR Ajustada (IC95%) |
|----------------------------------|--------------|------------------------------|
| Infecção | | |
| Sexo (Masculino) | 0,903 | - |
| Polimorfismo IL-6 + | 0,262 | - |
| Polimorfismo IL1RN + | 1,000 | - |
| Infecção e perda de placa | | |
| Sexo (Masculino) | 0,573 | - |
| Polimorfismo IL-6 + | 0,028 | 32,50 (1,45 - 725,59) |
| Polimorfismo IL1RN + | 1,000 | - |
| Infecção total | | |
| Sexo (Masculino) | 0,618 | - |
| Polimorfismo IL-6 + | 0,001 | 48,72 (2,48 - 955,20) |
| Polimorfismo IL1RN + | 1,000 | - |

*p<0,05, regressão logística multinomial.

OR = Odds ratio; IC 95% = Intervalo de confiança 95% da OR Ajustada.

7 DISCUSSÃO

O osso é considerado um tecido resistente às infecções, entretanto, fraturas expostas podem expor esse ambiente estéril a microrganismos patogênicos e, conseqüentemente, a uma resposta inflamatória (CHIARA, 2000).

Rega *et. al.*,(2006) em seu estudo avaliou os microrganismos causadores de infecções da cabeça e pescoço, obtiveram como resultado o isolamento de 269 cepas bacterianas sendo as mais comumente encontradas em cultura a *Streptococcus viridans*, *Provotella sp.*, *Staphylococcus sp.* e *Peptostreptococcus sp.*, contudo o presente trabalho diverge deste estudo, onde o *Staphylococcus aureus* foi o principal agente isolado (90%) e o restante distribuíram-se igualmente entre: *Staphylococcus mitis*, *Staphylococcus oralis*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosas* e *Actinobacter baumannii*. Concordando apenas que se trata de uma infecção mista e polimicrobiana. Deve-se ressaltar ainda, que no presente estudo foi confirmada a presença de *Actinobacter baumannii*, uma bactéria geralmente encontrada no solo do ambiente hospitalar.

Neste estudo, os pacientes que foram operados seguiram-se o protocolo recomendado pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do Hospital Instituto Dr. José Frota , fazendo o uso de antibioticoterapia, iniciado tão logo o paciente se apresentava com lesão e mantida por toda fase transoperatória, o que contradiz nos estudos de Topazian (1997), onde relata que a administração de antibióticos profiláticos podem contribuir com o desenvolvimento dos números aumentados de bactérias resistentes e retardar o surgimento da infecção. A orientação da CCIH do Hospital Instituto Dr. José Frota vem corroborar com a afirmação do estudo de Peterson, *et. al.*, (2000), onde afirma a necessidade do uso imediato de antibiótico correto, como um meio ideal de se limitar a incidência de infecção.

As citocinas desempenham um relevante papel na patogênese de doenças inflamatórias. Além disso, há evidências de que as citocinas induzidas pela infecção óssea podem contribuir para a destruição óssea, facilitando a não consolidação dos cotos fraturados (CLARO *et. al.*, 2013), favorecendo uma possível pseudo-artrose e conseqüentemente infecções pós-operatória.

O polimorfismo em genes que codificam proteínas que estão envolvidas na resposta inflamatória pode explicar as diferenças individuais de susceptibilidade e

respostas para doenças como a osteomielite e infecções ósseas. Polimorfismos funcionais em genes de citocinas, que podem confirmar diferença interindividuais na síntese e secreção destas proteínas, tem sido associado a doenças que possuem uma patogênese inflamatória (BLAKEMORE, *et. al.*, 1996).

O polimorfismo da *IL6* é um dos mais bem estudados em processos inflamatórios (LIAO *et. al.*, 2008) e em inúmeros trabalhos foi demonstrado que o alelo G selvagem estaria associado a uma maior resposta inflamatória. Apesar disso, persistem dúvidas quanto à implicação desse fato em relação à evolução e ao prognóstico de inúmeras doenças, uma vez que a *IL6* é produzida por uma grande variedade de células, além de ser importante mediador para outras citocinas como *TNF- α* e *IL-1 β* que, por sua vez, amplificam a resposta inflamatória (BENNERMO *et. al.*, 2004).

A *IL6* tem sido produzida por osteoblastos em respostas em uma grande variedade de sinais, entre eles, a infecção pelo *S. aureus* (BOST *et. al.*, 1999). Além disso, a *IL6* se constitui em importante marcador inflamatório. É uma citocina envolvida numa série de atividades imunológicas (ERSHLER, W.B.; KELLER, E.T., *et al.*, 2000). Estudos tem associado o papel do polimorfismo do gene da *IL6* em indivíduos com periodontite e peri-implantite, correlacionado o alelo "C" com a função protetora, com a redução da produção de *IL6* (TREVILLATO, *et. al.*, 2003).

No presente estudo, a análise microbiológica mostrou o maior índice da bactéria isolada nas infecções pós-operatória se deu através do *S. aureus*, porém a frequência do genótipo CC (*IL6*) foi baixa, tanto no grupo que não tiveram infecção, como no grupo que tiveram infecção. A frequência genotípica de GG (*IL6*) foi alta em ambos os grupos. Sendo assim, não foi possível associar os genótipos às infecções associadas a não consolidação das fraturas, visto que não houve diferenças estatisticamente significante entre grupos e os genótipos ($p=0,401$).

Neste trabalho, apesar do polimorfismo do gene da *IL1RN* não influenciar na prevalência de infecção ($p= 0,428$). Os pacientes com genes selvagens para *IL6* (GG) mostram a menor prevalência de infecção associada a perda de placa ($p=0,003$) e menor incidência de infecção total ($p=0,001$). (Tabela 4). Os pacientes com polimorfismo do gene *IL6* (CC) mostraram elevada prevalência de infecção quando associado à perda de placa ($p=0,003$). Quando o polimorfismo gênico foi considerado, independentemente do tipo de gene, pôde-se observar que os pacientes com polimorfismo de gene da *IL6* apresentaram maior prevalência de infecção associada

a perda de placa (25%) e de infecção total (26%) que os pacientes sem o polimorfismo desse gene ($p=0,001$). (Tabela 5).

A $IL-\beta$, antagonista de $IL-1$, que é uma das citocinas pró-inflamatória, está envolvida em casos de imunidade, sepse, infecção e inflamação. Opostamente, a $IL-1Ra$ age como um agente anti-inflamatório que inibe a ação de $IL-1$. A $IL-1Ra$ se expressa pelo gene $IL1RN$ (DINARELLO, 1997). O equilíbrio entre $IL-1$ e $IL-1Ra$ nos tecidos influencia o desenvolvimento e a intensidade das doenças inflamatórias. $IL-1Ra$ é produzida primeiramente por monócitos e macrófagos, mas pode ser sintetizado por qualquer célula que produza $IL-1$, tais como neutrófilos, hepatócitos ou células microgliais (NOSRATOLLAH E., *et. al.*, 2012). O alelo curto do polimorfismo $IL1RN$, com duas repetições ($IL1RN *2$) tem sido associado a formas clínicas mais graves em várias doenças inflamatórias e infecciosas (AKDIS *et. al.*, 2011; ARMINGOHAR *et. al.*, 2014). Por outro lado, alelos longos com três ou mais repetições parecem promover uma função proteica normal com resposta imune adequada (UPHADHYAY *et. al.*, 2008).

Nos resultados deste trabalho, mostrou-se que o polimorfismo de $IL1RN$ não teve influência na presença de infecção associada ou não a perda de placas ($p=0,198$). (Tabela 5). Pôde-se ainda observar que nenhum paciente apresentou o polimorfismo dos dois genes e não houve diferença estatisticamente significativa entre a prevalência do polimorfismo do gene da $IL-6$ e a $IL1RN$ ($p=1,000$). (Tabela 2).

A associação do genótipo $IL1RN$ (CC) com distúrbios inflamatórios, sugere que pessoas que carregam esse alelo têm uma resposta pró-inflamatória mais prolongada e grave do que os indivíduos que carregam os outros alelos (AKDIS *et. al.*, 2011). No entanto, os resultados desta pesquisa mostraram que na avaliação do cruzamento entre genes e a prevalência de infecção à co-associação entre as expressões de $IL1RN$ e $IL6$ não mostrou associação com taxas de infecção, infecção e perda de placa e nos índices de infecção total (Tabela 7).

A contribuição genética com ou sem a interação de outros fatores exógenos em casos de cicatrização de fraturas prejudicadas, ainda não foi elucidada. No entanto, estudos preliminares em animais e humanos demonstram a base molecular das não uniões por fratura e correlacionam variantes genéticas das moléculas que regulam a cicatrização de fraturas e seus padrões de expressão com cicatrização óssea prejudicada e fratura não unida (R. DIMITRIOU *et. al.*, 2013). Polimorfismos dentro do gene PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas) parecem ser um

fator de risco genético para o desenvolvimento de não união de fraturas em ossos longos após a fratura (CHRISTIAN, ZECKEY, et. al., 2011). Embora nenhuma conclusão concreta possa ser obtida, a existência de um potencial impedimento geneticamente predeterminado dentro da cascata de sinalização da BMP, fratura e, quando combinada com outros fatores de risco, pode aumentar sinergicamente a suscetibilidade de desenvolver a não união (R. DIMITRIOU, et. al., 2011).

Neste trabalho, em modelo de regressão logística multinomial, a infecção não mostrou associação com nenhum dos fatores estudados, no entanto, o polimorfismo do gene *IL6* mostrou aumentar em 32,50 (IC95% = 1,45-725,59) vezes o risco de infecção com perda placa e em 48,72 (2,48-955,20) em todos os casos de infecção, podendo ter contribuído para risco da não consolidação das fraturas.

Mais pesquisas são desejáveis para esclarecer o risco no desenvolvimento de infecções, associando a não consolidação das fraturas a fatores genéticos. Mais estudos devem ser estimulados para aprofundar o conhecimento dessas associações genéticas, em busca de respostas mais consistentes.

8 CONCLUSÕES

O polimorfismo do gene da *IL6* mostrou ser fator de risco para o desenvolvimento de infecção, associada a perda de fixação das fraturas faciais, com a utilização de placas de titânio. Além disso, o polimorfismo do gene da *IL1RN* não teve influência significativa nos desfechos das infecções pós-operatórias, em pacientes submetidos à cirurgia de fraturas de face.

Mais pesquisas são necessárias para esclarecer o componente genético, seu papel e sua interação com outros fatores de risco, que podem resultar em aumento da suscetibilidade de um paciente em desenvolver complicações da perda de fixação, contribuindo para a não consolidação do local das fraturas.

A bactéria mais envolvida na infecção pós-operatória de osteossíntese das fraturas faciais, em pacientes que foram submetidos à cirurgia, no Hospital Instituto Dr. Jose Frota, é a *Staphylococcus aureus*, demonstrando um alto índice de resistência e ser grande produtora de β -lactamases.

REFERÊNCIAS

- ACHYUT, B. R. *et al.* Genetic association of interleukin -1 β (-511 C/T) and interleukin-1 receptor antagonist (86 bp repeat) polymorphisms with Type 2 diabetes mellitus in North Indians. **Clin. Chim. Acta.**, v. 377, p. 163-169, 2006.
- AGUIAR, E. G. de. Utilização de placas por acesso intra e extraoral no tratamento de fraturas de mandíbula. **Arquivo do Centro de Estudo do Curso de Odontologia de Belo Horizonte**, v. 30, n. 1/2, p. 34-39, jan./dez., 1993-94. ahead of print March 23.
- AHMED, S. *et al.* Staphylococcus aureus fibronectin binding proteins are essential for internalization by osteoblasts but do not account for differences in intracellular levels of bacteria. **Infect Immun.**, v. 69, p. 2872-2877, 2001.
- AKDIS, M. *et al.* Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : receptors, functions, and roles in diseases. **J Allergy Clin Immunol.**, v. 128, n. 4, p. 739, 2011.
- AKHALAGUI, F.; AFRAMIAN-FARNAD, F. Management of maxillofacial injuries in the Iran-Iraq war. **Journal Oral Maxillofacial Surgery**, v. 55, p. 927-930, 1997.
- AKINBAMI, B. O *et al.* Spread of infections in Port Harcourt, Nigéria. **Journal Oral Maxillofac surg**, v. 68, p. 2472-2477, 2010.
- AL OMAR, S. Y. *et al.* The relationship between killer cell immunoglobulin-like receptors and HLA-C polymorphisms in colorectal cancer in a saudi population. **Genet Test Mol Biomarkers**, v. 19, n. 11, p. 617-22, Nov 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1089/gtmb.2015.0105>>. Acesso em: 12 mar. 2018.
- ALEXANDRE, JW The contributions of infection control to a century of surgical progress. **Ann Surg.**, v. 201, n. 4, p. 423-428, 1985.
- AI-HAMODI, Z. *et al.* Effect of plasminogen activator inhibitor-1 and tissue plasminogen activator polymorphisms on susceptibility to type 2 diabetes in Malaysian subjects. **J Biomed Biotechnol**, v. 2012, p. 234937, 2012.
- ALLAN, B. P.; EGBERT, R. W. T. MYALL. Orbital abscess of odontogenic origin. Case report and review of the literature, **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 20, p. 268-270, 1991.
- ALPER, M.; TOTANS; Cankayali, R.; TOUNGÜR, E. Gunshot wounds of the face in attempted suicides patients. **Journal Oral Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 56, n. 8, p. 930-937, 1998.
- ALPERT, B. Complications in the treatment of facial trauma. **Oral Maxillofac. Surg. Clin.**, North Am., 1990.
- AMARATUNGA, N.A. The relation of age to the immobilization period required for healing of mandibular fractures. **Journal Oral Maxillofacial Surgery**, v. 45, p. 111-113, 1987.

- AMATO, J.J. *et al.* High velocity missile injury. An experimental study of the retentive force of tissue. **American Journal of Surgery**, v. 127, n. 4, p. 454-459, 1974.
- ANDO, K. *et al.* Possible role for tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody, in treating cancer cachexia. **Journal of clinical oncology**, v. 31, n. 6, p. 69-72, 2013.
- ANDRADE, L. M. *et al.* Acidentes de motocicleta: características das vítimas e dos acidentes em hospital de Fortaleza. **Revista Rene**. Fortaleza, v. 10, n. 4, out./dez. 2009.
- ARMINGOHAR, Z. *et al.* Polymorphisms in the interleukin-1 gene locus and chronic periodontitis in patients with atherosclerotic and aortic aneurysmal vascular diseases. **Scand. J. Immunol.**, v. 79, n. 5, p. 338-345, maio 2014.
- ASENSI, V. *et al.* In vivo interleukin-6 protects neutrophils from apoptosis in osteomyelitis. **Infect Immun.**, v. 72, p. 3823-3828, 2004.
- ASHAVAID, T.F. *et al.* Platelet polymorphisms frequency distribution and association with coronary artery disease in an Indian population. **Platelets**, v. 22, p. 85-91, 2011.
- AZUMA, H. *et al.* Analysis of soluble interleukin 6 receptor in cerebrospinal fluid in inflammatory and non-inflammatory conditions. **Cytokine**, v. 12, n. 2, p. 160-164, fev. 2000.
- BAGHEL, K. *et al.* TNF- α , IL-6, and IL-8 cytokines and their association with TNF- α -308 G/A polymorphism and postoperative sepsis. **J Gastrointest Surg.**, v. 18, p. 1486-1494, 2014.
- BARACH, E.; TOMLANOVICH, M.; NOWAK, R. Ballistics: a pathophysiologic examination of the wounding mechanisms of firearms: Part II. **Journal of Trauma**, v. 26, n. 4, p. 374-383, 1986b.
- BARTLETT, J. G.; GILBERT, D. N.; SPELLBERG, B. Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. **Clin infect dis.**, Chicago, v. 56, n. 10, p. 1445-1450, 2013.
- BEHNIA, H.; MOTAMEDI, M. H. K. Reconstruction and rehabilitation of short-range, high-velocity gunshot injury to the lower face: a case report. **Journal Cranio-maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 25, p. 220-227, 1997.
- BELTRÃO, G.; BARBACHAN, J. J. D. Contribuição ao estudo do tratamento das fraturas de ângulo de mandíbula. **Revista Odonto Ciência**, v. 18, p. 23-33, 1994.
- BEPPLER, J. *et al.* Fc gamma receptor IIA (CD32A) R131 polymorphism as a marker of genetic susceptibility to sepsis. **Inflammation**, v. 39, p. 518-525, 2015.
- BERNSTEIN, L. Practical points in the management of mandibular fractures. **Trans. Am. Acad. Ophthalmol Otolaryngology**, v. 95, p. 53-57, 1972.
- BIBERMAN, I.; STARODUBTSEV, V. S.; LITOVKINA, T. M. Changes in the composition of the microflora in abscesses and phlegmons of the maxillofacial area, **Stomatologia**, v. 70, n. 1, p. 34-5, 1991.

BLAKEMORE A. I. *et al.* Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism as a disease severity factor in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Rheum.** v. 37, p. 1380–1385, 1996.

BORGHETTI, L. M. P. *et al.* **Influências do alcoolismo na odontologia e na vida social da população de Getúlio Vargas.** 2017. Disponível em: <http://www.ideau.com.br/getulio/mic/restrito/upload/projeto/arquivo_424.docx>. Acesso em: 14 mar. 2018.

BOST, K. L. *et al.* Staphylococcus aureus infection of mouse or human osteoblasts induces high levels of interleukin-6 and interleukin-12 production. **J Infect Dis.**, v. 180, n. 6, p. 1912-1920, dez. 1999.

BOYLE, W. J.; SIMONET, W.S.; LACEY, D. L. Osteoclast differentiation and activation. **Nature.** v. 423, n. 6937, p. 337-342, maio 2003. Review

BROADBENT, T. R. *et al.* Gunshot wounds of the face: initial care. **Journal Trauma,** v. 12, n. 3, p. 229-231, 1972.

CARVALHO, T. B. O *et al.* Six years of facial trauma care: an epidemiological analysis of 355 cases. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology,** v. 76, n. 5, set./out. 2010.

CASTILHO, Daniel Maia. **O alcoolismo como fator de risco para a doença periodontal.** Belo Horizonte, UFMG, 2010. 36p. Monografia (Especialização em Periodontia). Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais, 2010. Disponível em: <<http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/handle/1843/BUOS-95BR8C/alcoolismoepodontite.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

CAUCI, S. *et al.* Variable number of tandem repeat polymorphisms of the interleukin-1 receptor antagonist gene IL-1RN: a novel association with the athlete status. **BMC Med Genet.** 2010. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2350/11/29>>. Acesso em: 13 mar. 2018.

CHACON, G. E.; LARSEN, P. E. Princípios de tratamento das fraturas mandibulares. In: MILORO, Michael *et al.* **Princípios de cirurgia bucomaxilofacial de Peterson.** 2. ed., São Paulo: Santos, 2010, v. 1, p. 401-434.

CHAIA, A. Odontossíntese nas fraturas completas de mandíbula. **Revista Brasileira de Odontologia,** v. 18, p.143-149, jul./ago. 1974.

CHAMBER, B. D. S. *et al.* Mandibular fracture in India during the Second World War (1944 and 1945): analysis of the Swadon series. **Britannic Journal Oral Maxillofacial Surgery,** v. 25, p. 357-369, 1987.

CHEN, S. *et al.* Hyperlipidemia causes changes in inflammatory responses by periodontal pathogen challenge: Implications in acute and chronic infections. **Archives Oral Biology,** v. 59, n. 10, p. 1075-1084, 2014.

- CHI, Y. F. *et al.* Association between PAI-1 polymorphisms and plasma PAI-1 level with sepsis in severely burned patients. **Genet Mol Res.**, v. 14, p. 10081–10086, 2015.
- CHIARA, S.; SEGRETI, J. Osteomyelitis. **Disease-a-month: DM**, v.56, n.1, p.5-31, 2010
- CLARO, T. *et al.* Staphylococcus aureus protein a binding to osteoblast tumour necrosis factor receptor 1 results in activation of nuclear factor kappa B and release of interleukin-6 in bone infection. **Microbiology**, v. 159, n. (pt 1), p. 147-154, jan. 2013.
- CLARO, F.A. *et al.* Empleo de miniplacas sin compresión em fracturas del ángulo mandibular. **Revista Fola/Oral.**, ano IV, v. 11, p. 27-32, mar. 1998.
- COHEN, M. A.; SHAKENOVSKY, B. N.; SMITH, I. Low velocity hand-gun injuries of the maxillofacial region. **Journal Maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 14, p. 26-33, 1986.
- COLOMBINI, N. E. P.; SILVA, E. C. Novos conceitos no tratamento das fraturas faciais por projéteis de arma de fogo. **Odontologia Moderna**, v. 13, n. 9, p. 29-36, 1986.
- CORTEZZI, W.; ALBUQUERQUE, E. B. As novas recomendações da American Heart Association para a profilaxia antibiótica da endocardite infecciosa de interesse para a odontologia clínica e hospitalar. **Revista CRO-RJ**, v. 1, n. 1, p. 56-64, 1999.
- CUNNINGHAM, L.; HAUG, R. H.; FORD, J. Firearm injuries to the maxillofacial region: an overview of current thoughts regarding demographics, pathophysiology, and management. **Journal Oral Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 61, p. 932-942, 2003.
- DINGMAN, R. O.; NATVIG, P. de. A Mandíbula. In: **Cirurgia das fraturas faciais**. São Paulo: Santos, p. 133-190, 1995.
- DODSON, T. B. *et al.* Fixation of mandibular fractures: a comparative analysis of rigid internal fixation and standard fixation techniques. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 8, p. 362, 1990.
- DOMINGOS, F. *et al.* A single-center Retrospective Review of Post-operative Infectious Complications in the Surgical Management of Mandibular Fractures: post-operative antibiotics add no benefit **JTrauma Acute Care Surg**, aug. 2016.
- DOUGLAS, C. R. Consolidação óssea e cicatrização das feridas: consolidação óssea. In: MANGANELLO-SOUZA, Luiz Carlos. **Tratamento cirúrgico do trauma bucomaxilofacial**, 3. ed., São Paulo: Roca, 2006, p. 57-67.
- DIMITRIOU, R. *et al.* Genetic predisposition to non-union: evidence today. **Injury**, v. 44, p. S50-S53, 2013.
- DIMITRIOU, Rozalia *et al.* Genetic predisposition to fracture non-union: a case control study of a preliminary single nucleotide polymorphisms analysis of the BMP pathway. **BMC musculoskeletal disorders**, v. 12, n. 1, p. 44, 2011.

EDWARDS, C. J.; WILLIAMS, E. The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis-associated osteoporosis. **Osteoporos Int.**, v. 21, n. 8, p. 1287-1293, ago. 2010.
 ELLIS III, Edward. Fixação rígida versus não rígida. In: MILORO, Michael *et al.* **Princípios de cirurgia bucomaxilofacial de Peterson**. 2. ed. São Paulo: Santos, 2010, v. 1, p. 371-382.

EMINGIL, G. *et al.* Polymorphisms of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in Turkish patients with generalized aggressive periodontitis. **J Clin Periodontol.**, v. 34, p. 278-84, 2007.

EL-OMAR, E. M. *et al.* Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology*. v.124, n.5, p. 1193-1201, 2003.

ERSHLER, W. B. Interleukin-6: a cytokine for gerontologists. **J Am Geriatr Soc.**, v. 41, p. 176-181, 1993.

FALCÃO, M. F. L.; SEGUNDO, A. V. L.; SILVEIRA, M. M. F. Estudo epidemiológico de 1758 fraturas faciais tratadas no hospital da restauração Recife/PE. **Revista de cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial**, v. 5, n. 3, jul./set. 2005.

FEINBERG, S. E.; LARSEN, P. E. Healing of traumatic injuries. In: FONSECA, R.J; WALKOR, R.V. **Oral and Maxillofacial Trauma**, Philadelphia, W.B Saunders Company, 2v, v.1, p. 13-57, 1991.

FLEIG, Claudio do Nascimento; LORANDI, Cesar Sant'Anna. Avaliação histológica da reparação óssea pós-osteotomia: estudo realizado em mandíbula de coelhos. **Rev. Odonto Ciênc.**, v. 10, n. 19, p. 177-87, 1995.

FLYNN, T. R. Anatomy of oral and maxillofacial infections. In: TOPAZIAN, R. G.; HUPP, J. R. (editors). **Oral and maxillofacial infections**. 4. ed. Philadelphia, 2006.

FONSECA, R. J.; WALKER, R. V. **Oral e maxillofacial trauma**. Philadelphia, Saunder, 1991.

FRANÇA, G. V. Lesões produzidas por projéteis de alta energia. In: **Medicina Legal**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, p. 98-99.

FREITAS, R. **Tratado de cirurgia buco-maxilo-facial**. São Paulo: Santos, 2006.

FURUYA, H.; IKEDA, R. Interaction of triosephosphate isomerase from *Staphylococcus aureus* with plasminogen. **Microbiol Immunol.**, v. 55, p. 855-62, 2011.

GANDELMANN, I. H. A.; CORTEZZI, W. Incidência e tratamento das lesões traumáticas à mandíbula, maciço facial e às esgaduras dentárias na cidade do Rio de Janeiro-1976 a 1982. **Revista Brasileira de Odontologia**, v. 43, n. 1, p. 32-39, jan./fev. 1986.

GOOFI, F. S. Técnica cirúrgica. **Bases anatômicas, fisiopatológicas e técnicas cirúrgicas**. 4. ed. c. 19, p. 135-142, 2007.

GRAVES, P. **Histopathology of preclinical toxicity studies**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.

GROTTENDARST, G. R.; MARTIN, G. R. Cell movements in wound healing and fibrosis. **Rheumatology**, New York, v. 10, p. 385-89, 1996.

GUERRISSI, J. O. Treatment Options in Maxillofacial Fractures. **The Journal of Craniofacial Surgery**, Buenos Aires, v. 27, n. 5, p. e445-447, 2016.

GUPTARAK, J. *et al.* Inhibition of IL-6 signaling: A novel therapeutic approach to treating spinal cord injury pain. **Pain**, v. 154, n. 7, p. 1115-1118, 2013.

HALEY, RW. *et al.* Identifying patients at high risk of surgical wound infection. **Am J Epidemiol.**, v. 121, n. 2, p. 206-15, 1985.

HENDERSON, B.; NAIR, S. P. Hard labour: bacterial infection of the skeleton. **Trends Microbiol.**, v. 11, n. 12, p. 570-577, dez. 2003. Review

HENRIKSEN, K. *et al.* Local communication on and within bone controls bone remodeling. **Bone.**, v. 44, n. 6, p. 1026-1030, jun. 2009. doi: 10.1016/j.bone.2009.03.671. Epub 2009 Apr 5. Review

HASHIZUME, M. *et al.* Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, improved anemia in monkey arthritis by suppressing IL-6-induced hepcidin production. **Rheumatology international**, v. 30, n. 7, p. 917-923, 2010.

HERMANS, P. W. M.; HAZELZET, JAN, A. Plasminogen activator inhibitor type 1 gene polymorphism and sepsis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 41, n. Supplement_7, p. S453-S458, 2005.

HOLMES, Jon D. Lesão por armas de fogo. In: MILORO, Michael *et al.* **Princípios de cirurgia bucomaxilofacial de Peterson**. 2. ed. São Paulo: Santos, 2010, v. 1. p. 509-526.

HULTH. A. Current concepts of fracture healing. **Clinical Orthopaedics Realed Research**, Philadelphia, v. 248, p. 265-83, dec. 1988.

ISODA, K.; OHSUZU, F. The effect of interleukin-1 receptor antagonist on arteries and cholesterol metabolism. **J. Atheroscler. Thromb.**, v. 13, n. 1, p. 21-30, 2006. Review.

IIZUCA, T. *et al.* Infection after rigid internal fixation of mandibular fractures. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 49, p. 585, 1991.

JAISWAL, D. *et al.* Association of the IL1RN gene VNTR polymorphism with human male infertility. **PlosOne**, v. 7, n. 12, p. 1-5, 2012.

JARDIM, E. C. G. *et al.* Infecções odontogênicas: relato de caso e implicações terapêuticas. **Revista Odontológica de Araçatuba**, v. 32, n. 1, p. 40-3, 2011.

JAZAYERI, J. A.; CARROLL, G. J.; VERNALLIS, A.B. Interleukin-6 subfamily cytokines and rheumatoid arthritis: role of antagonists. **Int. Immunopharmacol.**, v. 10, n. 1, p. 1-8, jan. 2010.

JOTANOVIC, Z. *et al.* IL1B -511(G>A) and IL1RN (VNTR) allelic polymorphisms and susceptibility to knee osteoarthritis in Croatian population. **Rheumatol. Int.**, v. 32, p. 2135-2141. Jul. 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00296-011-1946-3>>. Acesso em: 12 mar. 2018.

JUNIPER, R. P.; AWTY, M. D. Immobilization period for fractures of the mandibular body. **Journal Oral Surgery**, v. 36, p. 157-163, 1973.

KAMIMURA, D.; ISHIHARA, K.; HIRANO, T. IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model. **Rev Physiol Biochem Pharmacol.**, v. 149, p. 1-38, 2003.

KLEINHANS, C. *et al.* Comparison of osteoclastogenesis and resorption activity of human osteoclasts on tissue culture polystyrene and on natural extracellular bone matrix in 2D and 3D. **J Biotechnol.**, v. pii: S0168-1656, n. 14, p. 01068-2, 2014.

KLOOS, W. E.; BANNERMAN, T. C. Staphylococcus and micrococcus. In: MURRAY, P.R. *et al.* **Manual of clinical microbiology**. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1999.

KNABE, C. *et al.* The effect of bioactive glass ceramics on the expression of bone-related genes and proteins in vitro. **Clin Oral Implants Res.**, v. 16, n. 1, p. 119-27, feb. 2005.

KIM, H. J. *et al.* HLA-Cw polymorphism and killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) gene analysis in Korean colorectal cancer patients. **Int J Surg.**, v. 12, n. 8, p. 815-20, 2014. ISSN 1743-9159. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijssu.2014.06.012>>. Acesso em: 12 mar. 2018.

KINANE, D. F.; HART, T. C. Genes and gene polymorphisms associated with periodontal disease. **Crit. Rev. Oral. Biol. Med.**, v. 14, n. 6, p. 430-449, 2003.

KOHLI, M. *et al.* In vitro evaluation of microbiological flora of orofacial infections. **J Maxillofac Oral Surg.**, v. 8, n. 4, p. 329-33, 2009.

LANGDAHL, B. L. *et al.* Osteoporotic fractures are associated with a 86-pase pair repeat polymorphism in the interleukin-1-receptor antagonista gene but not with polymorphisms in the interleukim -1 beta gene. **J. Bone Miner. Res.**, v. 15, n. 3, p. 402-14, 2000.

LATTAR, S .M. *et al.* Molecular fingerprinting of Staphylococcus aureus isolated from patients with osteomyelitis in Argentina and clonal distribution of the cap5(8) genes

and of other selected virulence genes. **Eur. J Clin Microbiol Infect Dis.**, E-published ahead of print March 23, 2012.

LOBATI, F.; HERNDON, B.; BAMBERG, D. Osteomyelitis: etiology, diagnosis, treatment and outcome in public versus a private institution. **Infection**, v. 29, n. 6, p. 333-336, 2001

MACNAB, I.; DE HASS, W. H. The role of periosteal blood supply in the healing of fractures of the tibia. **Clinical Orthopaedics Related Research**, Philadelphia, v. 105, p. 27-33, 1974.

MADÁCH, K. *et al.* 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene is associated with multiple organ dysfunction and septic shock in pneumonia induced severe sepsis: prospective, observational, genetic study. **Critical Care.**, v. 14, p. R79, 2010.

MALIK, M. H. *et al.* Genetic susceptibility to total hip arthroplasty failure: a preliminary study on the influence of matrix metalloproteinase 1, interleukin 6 polymorphisms and vitamin D receptor. **Ann Rheum Dis.**, v. 66, p. 1116-1120, 2007.

MALISKA, M. C. S.; LIMA JUNIOR, S. M.; GIL, J. N. Analysis of 185 maxillofacial fractures in the state of Santa Catarina, Brazil. **Braz Oral Res.**, v. 23, n. 3, p. 268-74, 2009.

MANGANELLO-SOUZA, L. C.; LUZ, J. G. de C. Fraturas de mandíbula. In: Manganello, Souza, L.C. **Tratamento cirúrgico do trauma bucomaxilofacial**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2006, p. 189-209.

MATSUO, K.; IRIE, N. Osteoclast-osteoblast communication. **Arch Biochem Biophys.**, v. 473, n. 2, p. 201-209, maio 2008. doi: 10.1016/j.abb.2008.03.027. Epub 2008 Mar 29. Review.

MELLO, M. J. R. *et al.* Epidemiologia dos traumatismos de face em pacientes jovens no Estado do Ceará. **Rev. Cir. Traumatologia Buco-Maxilo-Facial.**, v. 14, n. 3, p. 79-84, jul./set. 2014.

MIAO, T. *et al.* Association between polymorphisms in IL21 gene and risk for sepsis. **Biomarkers.**, v. 29, p. 1-5, 2016.

MIDDLETON, D.; GONZELEZ, F. The extensive polymorphism of KIR genes. **Immunology**, v. 129, n. 1, p. 8-19, Jan 2010. ISSN 0019-2805 (Print)1365-2567 (Electronic). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03208.x>>. Acesso em: 12 mar. 2018.

MILLORO, M. *et al.* **Princípios de cirurgia bucomaxilofacial**. São Paulo: Livraria Santos Editora, 2010.

MILTON, D. GROSS *et al.* Hay Imaging of Human Infection with ¹³¹I-Labeled Recombinant Human Interleukin-8. **J Nucl Med.**, v. 42, p. 1656-1659, 2001.

MIRANDA, S. L.; MIYAGUSKO, J. M.; ANTONINI, R. A. Fraturas mandibulares: o uso de miniplacas. **Revista da Associação Paulista dos Cirurgiões Dentistas**, v. 48, n. 4, p. 1414-1417, jul./ago. 1994.

MOHAN, A. *et al.* The role of systemic condition in the management of maxillofacial infections. **J maxillofac Oral Surg.**, v. 10, n. 3, p. 250-252, 2011.

MORAES, A. L.; ARAÚJO, N. G. P.; BRAGA, T. L. Automedicação: revisando a literatura sobre a resistência bacteriana aos antibióticos. **Revista Eletrônica Estácio Saúde**, v. 5, n. 1, 2016.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. In: _____. **Microbiologia Médica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. Cap. 21, p. 209-223.

NOSRATOLLAH, E.; NIKBIN, B; AMIRZARGAR, A; NAZHVANI, A.D.; SHAKIBA, Y. Gene polymorphisms of interleukin-1 alpha and beta in keratocystic odontogenic tumors. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v.41, n.9, p. 697-701, 2012

O'CONNOR, G. M. *et al.* Functional polymorphism of the KIR3DL1/S1 receptor on human NK cells. **J Immunol**, v. 178, n. 1, p. 235-41, jan. 2007. ISSN 0022-1767. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17182560>>. Acesso em: 12 mar. 2018.

O'MAY, G. *et al.* Osteomyelitis. **Biofilm Infections**, p. 111-137, 2011.

OTENIO, C. C. *et al.* Expression of IL-1 β , IL-6, TNF- α , and iNOS in pregnant women with periodontal disease. **Genetics and Molecular Research**, v. 11, n. 4, p. 4468-4478, 2012.

PENTTIN, R. Biochemical Studies on Fracture Healing in the Rat: with special reference to the oxygen supply. **Acta Chirurgica Scandinavica**, Stockholm, v. 432, p. 9-32, 1972.

PETERSON, L. J. *et al.* **Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea**. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan S.A., 2000.

PROCTOR, R. A. *et al.* Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. **Nat Rev. Microbiol**, v. 4, p. 295-305, 2006.

RAHIMY, R. M. L. **Polimorfismo nos genes UGT1A1 e BCL11A: relação com fatores Laboratoriais e com resposta à hidroxúria em Pacientes com Anemia Falciforme**. [dissertação]. Universidade Federal da Bahia – UFBA, 117f. Salvador, 2017.

RAHN, B. *et al.* Primary bone healing: an experimental study in the rabbit. **Journal of bone and Joint Surgery**, Boston, v. 53-A., n. 4, p. 783-86, jun. 1971.

REGA, A. J.; AZIZ, S. R.; ZICCARDI, V. B. Microbiology and antibiotic sensitivities of head and neck space infections of odontogenic origin. **J. Oral. Maxillofac. Surg.**, v. 64, n. 9, p. 1377-80, 2006.

REINER, A. P. Polymorphisms of the IL1-receptor antagonist gene (IL1RN) are associated with multiple 63 markers of systemic inflammation. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 28, n. 7, p. 1407-1412, jul. 2008.

RIDER, L. G. *et al.* Polymorphisms in the IL-1 receptor antagonist gene VNTR are possible risk factors for juvenile idiopathic inflammatory myopathies. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 121, n. 1, p. 47-52, jul. 2000.

ROBINSON, J. *et al.* IPD—the Immuno Polymorphism Database. In: (Ed.). **Nucleic. Acids Res**, v. 38, p. D863-9, 2010. ISBN 0305-1048 (Print)1362-4962 (Electronic). ROWLINSON, M. C.; LEBOURGEOIS, P.; WARD, K.; SONG, Y.; FINEGOLD, S.M.; BRUCKNER, D.A. Isolation of a strictly anaerobic strain of *Staphylococcus epidermidis*. **Journal of clinical microbiology**, p. 857-60, 2006.

SCOTT, R. Pathology of injuries caused by high-velocity missiles. **Clin. Lab. Med.**, v.3, n. 2, p. 273-94, 1983.

SHAO, Y; SHAO, X.; HE, J. The promoter polymorphisms of receptor for advanced glycation end products were associated with the susceptibility and progression of sepsis. **Clin Genet.**, 2016.

SHINOHARA, E. H. *et al.* Tratamento de fratura mandibular por projétil de arma de fogo. **Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas**, v. 53, n. 5, p. 363-365, set./out. 1999.

SILVA, J. J. L.; LIMA, A. A. A. S.; TORRES, S. M. Fraturas de face: análise de 105 casos; **Revista Bras. Cirurgia Craniomaxilofacial**, p. 16-20, 2009.

SILVA, J. J. L. *et al.* Trauma facial: análise de 194 casos. **Rev. Bras. Cir. Plástica**, v. 26, n. 1, p. 37-41, 2011.

SMITH, B. R.; JOHNSON, J. V. Rigid fixation of comminuted mandibular fractures. **Journal Oral Maxillofacial Surgery**, Philadelphia, v. 51, p.1320-26, 1993.

SMITH, B. R.; TEENIER, T. J. Treatment of comminuted mandible fractures by open reduction and rigid internal fixation. **Journal Oral Maxillofacial Surgery**, v. 54, n. 3, p. 328-31, 1996.

SOUSA, K. C. *et al.* Tendência de prescrição de antimicrobiano em idosos hospitalizados em um hospital universitário. **Revista de Saúde e Pesquisa**, v. 8, n. 3, p. 501-508, set./dez. 2015.

SOUZA, José Roberto Matos *et al.* Serum levels of interleukin-6 (Il-6), interleukin-18 (Il-18) and C-reactive protein (CRP) in patients with type-2 diabetes and acute coronary syndrome without ST-segment elevation. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 90, n. 2, p. 94-99, 2008.

STOROE, W.; HAUG, R. H.; LILLICH, T. T. The changing face of odontogenic infections. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 59, p. 739-48, 2001.

TAUBMAN, M. A.; KAWAI, T. Involvement of T-lymphocytes in periodontal disease and in direct and indirect induction of bone resorption. **Crit Rev Oral Biol Med.**, v. 12, n. 2, p. 125-135, 2001.

TEIXEIRA, Bruno Costa *et al.* Inflammatory markers, endothelial function and cardiovascular risk. **J. Vasc. Bras.**, Porto Alegre, v. 13, n. 2, p. 108-115, jun. 2014. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-54492014000200108&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 14 mar. 2018.

TOLEDO FILHO, J. L. *et al.* Utilização de miniplacas no tratamento de fraturas de mandíbula. **Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas**, v. 22, n. 1, p. 55-62, jan./fev. 1998.

TOPAZIAN, R. G. **Infecções maxilofaciais e orais**. 3. ed. São Paulo: Livraria Santos Editora, 1997.

TORTORA, GERARD J. **Princípios de anatomia humana**. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan S.A., 2013.

TSEZOU, A. *et al.* Influence of interleukin 1alpha (IL-1alpha), IL-4, and IL-6 polymorphisms on genetic susceptibility to chronic osteomyelitis. **Clin. Vaccine Immunol.**, v. 15, p. 1888-1890, 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1128/CVI.00209-08>>. Acesso em: 12 mar. 2018.

TURNPENNY, P. D.; ELLARD, S. Tecnologia do DNA e aplicações. In: _____. **Emergy genética médica**. Revisão científica e tradução de Paulo Armando Motta. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009, cap. 4, p. 55-72.

ULUIBAU, I. C.; JAUNAY, T.; GOSS, A. N. Severe odontogenic infection. **Australian Dental Journal Medications Supplement**, v. 50, n. 4, 2005.

UPADHYAY, R. *et al.* Potential influence of interleukin-1 haplotype IL-1 β -511*T-IL-1RN*1 in conferring low risk to middle third location of esophageal cancer: A case-control study. **Human Immunology**. v. 69, p. 179-186, 2008.

VALIART, R. *et al.* Conduta cirúrgica em fratura bilateral de mandíbula atrófica em paciente senil edêntulo – relato de um caso. **Revista Brasileira de Cirurgia e Implantodontia**, v. 5, n. 3, p. 23-30, jul./set. 1998.

VAN DER PAARDT, M. *et al.* E. Interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in ankylosing spondylitis. **Rheumatology**, v. 41, n. 12, p. 1419-1423, 2002.

VASCONCELOS, R. J. H. *et al.* Métodos de tratamento das fraturas mandibulares. **Revista Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial**, v. 1, n. 2, p. 21-27, jul./dez. 2001.

VERGOUWEN M. D. *et al.* Plasminogen activator inhibitor-1 4G allele in the 4G/5G promoter polymorphism increases the occurrence of cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Stroke**, v. 35, p. 1280–3, 2004.

WALLEY, A. J., AUCAN, C.; KWIATKOWSKI, D.; HILL, A. V. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms and susceptibility to clinical malaria in a Gambian case-control study. **Eur. J. Hum. Genet.**, v. 12, n. 2, p. 132-138, fev. 2004.

WANNMACHER, L. Uso indiscriminado de antibiótico e resistência microbiana: uma Guerra Perdida? **Revista de Saúde e Pesquisa**, v. 8, n. 3, p. 501-508, set./dez. 2015.

WHITESIDE, L.; LESKER, P. the effects, of extraperosteal and superiosteal dissection: on fractur healing. **Journal of Bone and Joint Surgery**, Boston, v. 60-A, n.1, p. 26-30, jan.1978.

WOLVEKAMP, M. C.; MARQUET, R. L. Interleukin-6: historical background, genetics and biological significance. **Immunol Lett**, v. 24, p. 1–9, 1990.

YAMADA, T. *et al.* IL18 production and IL18 promoter polymorphisms correlate with mortality in ICU patients. **In Vivo**, v. 28, p. 391-396, 2014.

YAMAMOTO, M. K.; LUZ, J. G. de C. Métodos para obtenção de bloqueio intermaxilar. In: MANGANELLO-SOUZA, L. C. **Tratamento cirúrgico do trauma bucomaxilofacial**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2006, p.181-187.

YAO, X. *et al.* Targeting interleukin-6 in inflammatory autoimmune diseases and cancers. **Pharmacology & therapeutics**, v. 141, n. 2, p. 125-139, 2014.

ZHANG, A. Q. *et al.* Associations between interleukin-1 gene polymorphisms and sepsis risk: a meta-analysis. **BMC Med Genet.**, v. 15, p. 8, 2014.

ZHENG, L. *et al.* Interleukin 1B rs16944 G>A polymorphism was associated with a decreased risk of esophageal cancer in a Chinese population. **Clin. Biochem.**, v. 46, p. 1469-1473, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.05.050>>. Acesso em: 12 mar. 2018.

ZHONG, Q. *et al.* Interleukin-10 gene polymorphisms and chronic/aggressive periodontitis susceptibility: A meta-analysis based on 14 case-control studies. **Cytokine**, v. 60, p. 47-54, 2012.

ZECKEY, Christian *et al.* Are polymorphisms of molecules involved in bone healing correlated to aseptic femoral and tibial shaft non-unions. **Journal of Orthopaedic Research**, v. 29, n. 11, p. 1724-1731, 2011.

9 ARTIGO

Title Page

Full Title

Microbiological profile and influence of the empirical antibiotic therapy in postoperative infectious processes of facial fractures osteosynthesis

Running Head

Risk factors in in postoperative maxillofacial surgery

Keywords

Antimicrobial, postoperative infection, facial fractures, culture and antibiotic sensitivity test.

Authors

Manoel-de-Jesus-Rodrigues Mello¹, Helder-Cavalcante Carneiro-Junior², Paulo-Goberlânio-de-Barros Silva³, Ricardo-Franklin Gondim¹, Phelype-Maia Araújo³, Renato-Maia Nogueira⁴

¹Ph. D. Department of oral and macillofacial surgery, Dentistry School, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará – Brazil

²DDS. Instituto Doutor José Frota, Fortaleza, Ceará - Brazil.

³Ph. D. Department of Dental Clinic, Dentistry School, Unichristus, Fortaleza, Ceará - Brazil

⁴Ph. D. Department of oral and macillofacial surgery, Dentistry School, Federal University of Ceará, Fortaleza, Ceará – Brazil

Corresponding author

Ph. D. Paulo Goberlânio de Barros Silva, Department of Dental Clinic, Dentistry School, Unichristus, Rua João Adolfo Gurgel, 122, Cocó, 60192-345, Fortaleza, Ceará, Brazil. Phone 1/Fax Number: +55 85 3265 8100. Phone 2: +55 85 98705 7151. E-mail: paulo_goberlanio@yahoo.com.br

Abstract

Background: To evaluate the influence of empirical antibiotic therapy in the prognosis of facial fracture osteosynthesis and to show the profile of postoperative infectious processes.

Material and Methods: This was a cross-sectional study in which a population of 66 patients at a referral service underwent osteosynthesis for facial fracture reduction. We investigated the risk factors of postoperative infection and evaluated the patients 15, 30, 60 and 90 days after surgery. The patients with postoperative infections were analysed for the identification of microorganisms. Chi-square, t-test (bivariate analysis) and Cox regression model (multivariate analysis) were used for statistical analysis.

Results: Young males were the most affected population. Automotive accident was the most common aetiology. The mandible was the bone most affected and cephalothin/amoxicillin were the antibiotics most used. Postoperative infection was seen in 11 patients (16.7%). There were no associations among haematological analyses, risk factors and the prevalence of postoperative infection. Home empirical medication with non-amoxicillin antibiotics increased the risk of postoperative infection 26.0 times (CI 95% = 1.1 – 587.3) ($p=0.031$). *Staphylococcus aureus* was the most common microorganism seen in postoperative infections ($n=9$, 81.8%).

Conclusions: The major risk factor for postoperative infection in facial fracture osteosynthesis was home empirical antibiotic therapy. The bacterium most involved was *Staphylococcus aureus*.

Keywords: antimicrobial, postoperative infection, facial fractures, culture and antibiotic sensitivity test.

Microbiological profile and influence of empirical antibiotic therapy in postoperative infectious processes of facial fracture osteosynthesis

Introduction

Postoperative infections have been a concern of surgeons since the first surgery was performed more than 10,000 years ago (1). However, with the development of antiseptic techniques, there was a reduction of pyogenic microorganism infections in surgical wounds. With the development of antibiotics, we have been able to control and combat infections (2).

With the advent of the use of preoperative antibiotics, the Committee for the control of surgical infections and pre-and postoperative care of the American College of Surgeons suggested protocols for antibiotic prophylaxis based on the risk of infection of contaminated wounds. Surgical wounds in the maxillofacial region are classified as potentially contaminated because they invade the digestive system. In the presence of breaks in the aseptic chain with exposure to fractures or infections and suppuration at the site of the surgical wound, they are classified as contaminated and infected, respectively (3). In the hospital, surgical wounds are the most frequent causes of postoperative infections. The microbiota most involved are composed of *Streptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp, *Fusobacterium* spp and *Bacteroides* spp (4).

After the infection is diagnosed, treatment is started with empirical antibiotic therapy and, when necessary, associated surgery. Collection of surgical wound material is recommended to test the sensitivity to specific antibiotics, especially in presence of necrosis, rapidly progressive infections, and infections spread to deep facial spaces; in immunocompromised patients; and in recurrent infections (<http://www.anvisa.gov.br>). The antimicrobial sensitivity profile tested is related to the isolated bacterial strains. The profile establishes antibiotic sensitivity, the presence of β -lactamases and Minimal Inhibitory Concentration (MIC) (5). However, this antimicrobial evaluation requires days, and empirical antibiotic therapy is the therapeutic support when the tests do not provide significant results.

Therefore, in view of the importance of the empirical antibiotic therapy in the control of complex surgical infections, the purpose of this study was to evaluate the influence of the empirical antibiotic therapy on the prognosis of facial fracture osteosynthesis and to present the profile of postoperative infectious processes.

Methodology

- Sample and study design

This cross-sectional study evaluated all 66 patients who sought treatment for facial fractures at a referral service in Ceará (Oral and Maxillofacial Surgery and Traumatology of the Hospital Instituto Dr. José Frota) in 2016. All patients underwent surgery to reduce and fix facial fractures through osteosynthesis with plates and screws.

- Clinical data collection and evaluation

We evaluated the presence and absence of evident infection, sex, age, aetiology and localization of trauma, period of hospitalization, presence of multiple fractures and trauma in other part body parts. We also consider the presence of risk factors (alcohol, cigarette and narcotics consumption), surgical access, the synthesis material and the empirical antibiotic therapy (hospital and outpatient). Blood was collected for the red cell count, haemoglobin, haematocrit, platelets and C-reactive protein (CRP).

Patients were evaluated 15, 30, 60 and 90 days after surgery. If, at home, there was evidence of discomfort, patients were advised to seek the hospital. Patients that developed infections underwent collection of intralesional material. We calculated the infection-free time by subtracting the day of infection and the day of surgery (patients that showed infection) or the last day of evaluation and the day of surgery (patients that did not show infection).

We performed puncture with a disposable 20 ml syringe and 40/12G needle inside the infectious site and packed the samples in swabs in Stuart culture middle. After microbiological analysis and antibiotic sensitivity testing, the bacterium involved in the infection was identified and the antibiotic specific for each strain was prescribed.

- Statistical analysis

Data were analysed using statistical software SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows version 20.0, with a confidence level of 95% ($P < 0.05$). Quantitative data were analysed by t-test and categorical data were analysed by a Chi-square test with 95% confidence intervals. Survival analysis was investigated by Cox regression model of survival (multivariate analysis).

- Ethical considerations

The work was submitted to the ethics committee of the Hospital Instituto Dr. José Frota and was approved under the registration number CAAE 55496916.1.0000.5047.

Results

- Clinic profiles and risk factors for postoperative infections

A total of 66 patients were evaluated in this study. The majority were male (n=59, 89.4%), were under 30 years old (n=35, 57.4%), and had trauma caused by automobile accident (n=44, 69.8%). Most patients spent up to 14 days in hospital (n=34, 56.7%) and had multiple fractures (n=17, 25.8%). The mandible was the facial bone most affected (n=38, 57.6%), followed by the zygomatic complex (n=30, 45.5%). Trauma in another body part was seen in 19 (29.7%) patients (Table 1).

The most prevalent risk factors were smoking (n=16, 25.4%) and alcoholism (n=15, 23.8%). Extraoral access was used in 51 (77.3%) patients and intraoral access was used in 43 patients (65.2%). The material for bone synthesis most used was the 2.0 system (n=58, 87.9%). The hospital empirical medication most used was cephalothin (n=58, 95.1%) and the home empirical medication was amoxicillin (n=58, 95.1%) (Table 1).

The mean red blood cell count was $4.5 \pm 0.7 \times 10^6$ per mL, mean haemoglobin was 13.2 ± 1.6 g/dL, mean haematocrit was $39.8 \pm 4.7\%$, mean leukocyte count was 7778 ± 3803 , and mean platelets were $253 \pm 189 \times 10^3$; the CRP was 24.3 ± 33.5 mg/L. None of the haematological parameters differed significantly between the groups with and without preoperative infection (Table 2).

Of the 66 patients evaluated, 11 (16.7%) presented with postoperative infections. The average infection-free time was 83 ± 3 days (CI 95% = 77 - 88 days). The independent risk factor associated with poor infection-free time was treatment with home empirical medication (p=0.031). The patients taking amoxicillin showed an infection-free time of 84 ± 3 days (CI 95% = 78 - 89 days), and use of other medications showed an infection-free time of 22 ± 7 days (CI 95% = 8 - 37 days). The postoperative infection rate was 26.0 (CI 95% = 1.1 – 587.3) times higher in patients using antibiotics other than amoxicillin. (Figure 1, Table 3).

- Microbiologic profile of postoperative infections

The most prevalent microorganism in infections was *S. aureus*, seen in nine (81.8%) patients. One patient showed *S. aureus* and *E. cloacae* infection. One patient showed *S. aureus* and *S. oralis*. One patient showed *S. aureus* and *P. aeruginosa*, and one patient showed *S. aureus* and *A. baumannii*. Only one patient showed *S. mitis* infection.

Combination of Amoxicillin + Clavulanic Acid was used in seven (63.6%) patients. Combination of Ciprofloxacin + Clindamycin/Ampicillin + Sulbactam or Combination of Vancomycin + Ciprofloxacin + Clindamycin/Ampicillin + Sulbactam or Combination of

Vancomycin + Tetracycline + Trimethoprim + Sulfamethoxazole or Combination of Trimethoprim + Sulfamethoxazole were used in one patient each.

Discussion

This study contributed to knowledge of the microbiologic profile of infections in oral and maxillofacial traumatology, helping to design antibiotic therapeutic protocols. We showed a preponderance of facial trauma in young men (6) caused by automobile accidents (7,8) and a high prevalence of fractures in the mandible and zygomatic complex (7-9), similar to results from previous studies.

The infection rates were also elevated. Previous studies of the treatment of facial fractures showed low (7) or moderate rates (3) of postoperative infections. However, the type of access to the head and neck surgeries commonly showed high rates of post-operative infections (10).

Interestingly, the high frequency of postoperative infections observed in this study was associated with the type of antibiotic used at home. Other studies showed that risk factors such as tobacco history increased the postoperative infection rate after maxillofacial surgery (11). Sigeishi et al. (12), in a retrospective study, showed that independent risk factors for postoperative infections after major oral surgery included diabetes, preoperative serum albumin level and operation duration. We did not observe significant variations in the haematological profiles. Because of the young age of the patients, there was a low frequency of co-morbidities, and these associations were not observed.

The sensitivity of microbiologic tests is extremely important to detect the specific target antibiotics, but the use of broad-spectrum antibiotics is common (13), especially at home (14), where there are high rates of self-medication (15). The non-use of antibiotic therapy increases the postoperative infection rates in oral and maxillofacial surgeries (3). However, the home empirical medication is an important concern, can leading to antimicrobial resistance (16).

As shown in our sample, *Staphylococcus* species are the principal microbial strains found in facial infections (14,17). These species have demonstrated increased levels of microbial resistance (18) and even cases of methicillin-resistance have been recently described (19). *Staphylococcus* are frequently present in the oral cavity and strongly associated with abscess and osteomyelitis of the buco-maxillary facial region (20-23).

In our sample, only one patient showed a non-staphylococcal postoperative infection, and all treatments used a broad-spectrum antibiotic. These therapeutic approaches increase microbial resistance, reinforcing the importance of sensitive microbiologic tests to design specific antimicrobial therapy before discharge home (23).

Conclusions

The major risk factor for postoperative infection in facial fracture osteosynthesis was home empirical antibiotic therapy and the bacterium most involved was *Staphylococcus aureus*.

Figure legends

Figure 1: Infection-free time Kaplan-Meier curve of general and home empirical medication patients with facial fracture osteosynthesis

References

1. Akinbami BO, Akadiri O, Gbujie DC. Spread of infections in Port Harcourt, Nigéria. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:2472-7.
2. Linkugel AD, Odom EB, Bavolek RA, Snyder-Warwick AK, Patel KB. Systemic Preoperative Antibiotics with Mandible Fractures: Are They Indicated at the Time of Injury? *Craniofacial Trauma Reconstr.* 2018;11:35-40.
3. Domingo F, Dale E, Gao C, Groves C, Stanley D, Maxwell RA, Waldrop JL. A single-center retrospective review of postoperative infectious complications in the surgical management of mandibular fractures: Postoperative antibiotics add no benefit. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016;81:1109-14.
4. Mohan A, Rajendra Prasad B, Sharma SM, Pai D, Karikal A. The role of systemic condition in the management of maxillofacial infections. *J maxillofac Oral Surg,* 2011;10:250-2
5. Kohli M, Mathur A, Kohli M, Siddiqui SR. In vitro evaluation of microbiological flora of orofacial infections. *J Maxillofac Oral Surg.* 2009;8:329-33.
6. Bregagnolo LA, Bregagnolo JC, Silveira F, Bérnago AL, Santi LN, Watanabe MGC. Oral and Maxillofacial Trauma in Brazilian Children and Adolescents. *Braz Dent J.* 2013;24:397-401.

7. Mello MJR, Silva LF, Barbosa CHD, Mesquita LV, Barbalho JCM, Carvalho ACGS. Epidemiology of facial trauma in young patients in the state of Ceará. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac.* 2014;14:79-84.
8. Silva JLL, Lima AAAS, Torres SM. Facial fractures: analysis of 105 cases. *Rev Bras Cir Craniomaxilofacial*, 2009;12:16-20.
9. Silva JLL, Lima AAAS, Melo IFS, Maia RCL, Filho TRCP. Facial trauma: analysis of 194 cases. *Rev Bras Cir Plástica.* 2011;26:37-41.
10. Belusic-Gobic M, Zubovic A, Cerovic R, Dekanic A, Marzic D, Zamolo G. Multivariate analysis of risk factors for postoperative wound infection following oral and oropharyngeal cancer surgery. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018;46:135-41.
11. Balaji SM. Tobacco smoking and surgical healing of oral tissues: a review. *Indian J Dent Res.* 2008;19:344-8.
12. Shigeishi H, Ohta K, Takechi M. Risk factors for postoperative complications following oral surgery. *J Appl Oral Sci.* 2015;23:419-23.
13. Bartlett JG, Gilbert DN, Spellberg B. Seven Ways to Preserve the Miracle of Antibiotics. *Clin Infect Dis.* 2013;56:1445-50.
14. Oliveira JAGP, Cortezzi W, Cortezzi EBA. Control of infection in maxillofacial wound caused by knife: a case report. *Rev Bras Cir Craniomaxilofac.* 2011;14:123-8.
15. Rather IA, Kim B-C, Bajpai VK, Park Y-H. Self-medication and antibiotic resistance: Crisis, current challenges, and prevention. *Saudi J Biol Sci.* 2017;24:808-12.
16. Harte CA, Beeching NJ. Indiscriminate use of antibiotics will lead to resistance in organisms. *BMJ.* 200;323:1017-8.
17. Rega AJ, Aziz SR, Ziccardi VB. Microbiology and antibiotic sensitivities of head and neck space infections of odontogenic origin. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64:1377-80.
18. Gaszyńska E, Tyndorf M, Manowska B, Arkuszewski P. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections of soft tissues of the oral cavity, face and neck in patients hospitalized at the Cranio-Maxillofacial Surgery Department. *Pol Przegl Chir.* 2011;83:212-5.
19. Lohr GD, Hollabaugh B, Waters P, Tiwana PS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and antibiotic use in septorhinoplasty: case report and review of literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017;123:e177-e181.
20. Smith AJ, Jackson MS, Bagg J. The ecology of *Staphylococcus* species in the oral cavity. *J Med Microbiol.* 2001;50:940-6.
21. Sperança PA, Gomes AS, Prazeres CMG. Sensitivity of *S. aureus* to beta-lactam and glycopeptide. ("In vitro"). *Rev cir traumatol buco-maxilo-fac.* 2010;10:39-43.

22. Rowlinson MC, Lebourgeois P, Ward K, Song Y, Finegold SM, Bruckner DA. Isolation of a strictly anaerobic strain of *Staphylococcus epidermidis*. *J Clin Microbiol*. 2006;44:857-60.
23. Biberman IaM, Starodubtsev VS, Litovkina TM. Changes in the composition of the microflora in abscesses and phlegmons of the maxillofacial area. *Stomatologiia (Mosk)*. 1991;70:34-5.

Table 1: Clinical-Demographic Profile of Patients undergoing fracture osteosynthesis in the buco-maxillofacial region.

| | n | % |
|------------------------------------|----------|----------|
| Sex | | |
| Male | 59 | 89.4 |
| Female | 7 | 10.6 |
| Age | | |
| <30 years-old | 35 | 57.4 |
| >30 years-old | 26 | 42.6 |
| Period of hospitalization | | |
| <14 days | 34 | 56.7 |
| >14 days | 26 | 43.3 |
| Etiology | | |
| Automotive | 44 | 69.8 |
| Non-Automotive | 19 | 30.2 |
| Multiple fractures | | |
| No | 49 | 74.2 |
| Yes | 17 | 25.8 |
| Location of fracture | | |
| Mandible | 38 | 57.6 |
| Zygomatic Complex | 30 | 45.5 |
| Maxilla | 9 | 13.6 |
| Panfacial | 4 | 6.1 |
| Frontal and Naso-orbito-ethmoidal | 3 | 4.5 |
| Trauma in another body part | | |
| No | 45 | 70.3 |

| | | |
|--------------------------------------|----|------|
| Yes | 19 | 29.7 |
| Risk factors | | |
| Smoker | 16 | 25.4 |
| Alcoholism | 15 | 23.8 |
| Narcotics | 5 | 7.9 |
| Comorbidities | 4 | 6.3 |
| Type of access | | |
| Extraoral access | 51 | 77.3 |
| Intraoral access | 43 | 65.2 |
| Material for bone synthesis | | |
| 2.0 system | 58 | 87.9 |
| 1.5 system | 30 | 45.5 |
| 2.4 system | 2 | 3.0 |
| Titanium Screen | 2 | 3.0 |
| Hospital empirical medication | | |
| Cephalothin | 58 | 95.1 |
| Other | 3 | 4.9 |
| Home empirical medication | | |
| Amoxicillin | 58 | 96.7 |
| Other | 2 | 3.3 |

Table 2: Haematological analysis and its influence on the frequency of infection in patients undergoing fracture osteosynthesis in the buco-maxillofacial region.

| | Total | Preoperative infection | | <i>p-Value</i> |
|-----------------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|----------------|
| | | No | Yes | |
| Hematological analysis | | | | |
| Red Blood Cells ($\times 10^6$) | 4.5 \pm 0.7 | 4.5 \pm 0.7 | 4.5 \pm 0.4 | 0.773 |
| Hemoglobin (g/dL) | 13.2 \pm 1.6 | 13.3 \pm 1.6 | 13.2 \pm 1.3 | 0.475 |
| Hematocrit (%) | 39.8 \pm 4.7 | 40.0 \pm 4.8 | 39.9 \pm 2.6 | 0.659 |
| Leukocytes | 7778 \pm 3803 | 7021 \pm 4125 | 8898 \pm 2564 | 0.860 |
| Platelets $\times 10^3$ | 253 \pm 189 | 239 \pm 188 | 273 \pm 193 | 0.799 |
| PCR (mg/L) | 24.3 \pm 33.5 | 19.7 \pm 25.7 | 39.4 \pm 49.9 | 0.204 |

* $p < 0.05$, t-test (mean \pm SD).

Table 3: Influence of the Clinical-Demographic Profile of Patients on the frequency of postoperative infections of osteosynthesis of fractures in the buco-maxillofacial region

| | p-Value | HR (CI 95%) |
|--|----------------|----------------------------|
| Sex (Male) | 1.000 | - |
| Age (>30 years-old) | 1.000 | - |
| Period of hospitalization (>14 days) | 0.085 | - |
| Etiology (Automotive) | 0.283 | - |
| Multiple fractures (Yes) | 0.714 | - |
| Location of fracture | | |
| Mandible | 0.100 | - |
| Zygomatic Complex | 0.320 | - |
| Maxilla | 0.337 | - |
| Panfacial | 0.427 | - |
| Frontal and Naso-orbito-ethmoidal | 1.000 | - |
| Trauma in another body part (Yes) | 0.279 | - |
| Risk factors | | |
| Smoker | 0.272 | - |
| Alcoholism | 1.000 | - |
| Narcotics | 1.000 | - |
| Comorbidities | 0.546 | - |
| Type of access | | |
| Extraoral access | 0.171 | - |
| Intraoral access | 0.433 | - |
| Material for bone synthesis | | |
| 2.0 system | 0.334 | - |
| 1.5 system | 1.000 | - |
| 2.4 system | 0.320 | - |
| Titanium Screen | 1.000 | - |
| Hospital empirical medication (Other) | 0.455 | - |
| Home empirical medication (Other) | *0.031 | *26.0 (1.1 - 587.3) |

*p<0.05, Cox regression survival model. HR = Hazard Risk; CI = Confidence interval 95%.



AMERICAN JOURNAL EXPERTS

EDITORIAL CERTIFICATE

This document certifies that the manuscript listed below was edited for proper English language, grammar, punctuation, spelling, and overall style by one or more of the highly qualified native English speaking editors at American Journal Experts.

Manuscript title:

Microbiological profile and influence of the empirical antibiotic therapy in postoperative infectious processes of facial fractures osteosynthesis

Authors:

Manoel de Jesus Rodrigues Mello, Helder Cavalcante Carneiro Junior, Paulo Goberlânio de Barros Silva, Ricardo Franklin Gondim, Phelype Maia Araújo, Renato Maia Nogueira.

Date Issued:

February 12, 2018

Certificate Verification Key:

1EFB-EDA9-B6F6-3874-E049



This certificate may be verified at www.aje.com/certificate. This document certifies that the manuscript listed above was edited for proper English language, grammar, punctuation, spelling, and overall style by one or more of the highly qualified native English speaking editors at American Journal Experts. Neither the research content nor the authors' intentions were altered in any way during the editing process. Documents receiving this certification should be English-ready for publication; however, the author has the ability to accept or reject our suggestions and changes. To verify the final AJE edited version, please visit our verification page. If you have any questions or concerns about this edited document, please contact American Journal Experts at support@aje.com.

American Journal Experts provides a range of editing, translation and manuscript services for researchers and publishers around the world. Our top-quality PhD editors are all native English speakers from America's top universities. Our editors come from nearly every research field and possess the highest qualifications to edit research manuscripts written by non-native English speakers. For more information about our company, services and partner discounts, please visit www.aje.com.

APÊNDICES



APÊNDICE A – Ficha dos pacientes

QUESTIONÁRIO DE PERFIL CLÍNICO-DEMOGRÁFICO

POLIMORFISMO NOS GENES *IL1 RN* E *IL 6* – ASSOCIAÇÃO COM INFECÇÕES
PÓS-OPERATÓRIA DAS FRATURAS FACIAIS E ANÁLISE MICROBIOLÓGICA E
ANTIMICROBIANA

| | |
|----------------------|--|
| FICHA NÚMERO: | |
| Data do 1º. Exame: | |

IDENTIFICAÇÃO

| | | | |
|----------------------|---------------------------------|---|-----------------------|
| Nome: | | Prontuário: | |
| Responsável | | | |
| Idade: | | Data de nascimento: | |
| Naturalidade: | | Nacionalidade: | Brasileiro |
| | | | Não brasileiro |
| Endereço: | | | |
| Cidade: | Fortaleza | Outro município da região metropolitana de Fortaleza | |
| | Outro município do Ceará | | Outros estados |
| CEP: | | | |
| Telefone: | | E-mail: | |
| Profissão: | | | |

| ESTADO CIVIL | | | | | | | |
|--------------------------|-----------------|--------------------------|---------------|--------------------------|--------------|--------------------------|-------------------|
| <input type="checkbox"/> | Solteiro | <input type="checkbox"/> | Casado | <input type="checkbox"/> | Viúvo | <input type="checkbox"/> | Divorciado |
| <input type="checkbox"/> | Outros: | | | | | | |

| GRAU DE INSTRUÇÃO | | | | | |
|--------------------------|----------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Analfabeto | <input type="checkbox"/> | Fundamental Incompleto | <input type="checkbox"/> | Fundamental Completo |
| <input type="checkbox"/> | Médio Incompleto | <input type="checkbox"/> | Médio Completo | <input type="checkbox"/> | Superior Completo |
| <input type="checkbox"/> | Superior Incompleto | <input type="checkbox"/> | Não Informado | <input type="checkbox"/> | |

| COR | | | | | | | |
|--------------------------|---------------|--------------------------|--------------|--------------------------|--------------|--------------------------|-----------------|
| <input type="checkbox"/> | Branco | <input type="checkbox"/> | Pardo | <input type="checkbox"/> | Negro | <input type="checkbox"/> | Indígena |
| <input type="checkbox"/> | Outra: | | | | | | |

| GÊNERO | | | |
|--------------------------|------------------|--------------------------|-----------------|
| <input type="checkbox"/> | Masculino | <input type="checkbox"/> | Feminino |

FATORES AMBIENTAIS

| CONDIÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA (CLASSE) | | | | | | | |
|-----------------------------------|----------|--------------------------|----------|--------------------------|----------|--------------------------|----------|
| <input type="checkbox"/> | A | <input type="checkbox"/> | B | <input type="checkbox"/> | C | <input type="checkbox"/> | D |

| ETILISMO | | | |
|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Não | <input type="checkbox"/> | Sim |
| <input type="checkbox"/> | Destilados (doses/dia) | <input type="checkbox"/> | Anos de consumo: |
| <input type="checkbox"/> | Fermentados (doses/dia): | <input type="checkbox"/> | Anos de consumo: |
| Interrompeu há anos. | | | |

| TABAGISMO | | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Não | <input type="checkbox"/> | Sim | |
| Tipo de fumo: | | | | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Cigarro | <input type="checkbox"/> | Cigarro de Palha |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Cachimbo | | Charuto |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Fumo Mascado | | |
| Outros: | | | | |
| Fuma há | <input type="text"/> | anos | quantidade/dia: | <input type="text"/> |
| Interrompeu há | <input type="text"/> | Anos | | |
| Já fumou por | <input type="text"/> | Anos | | |

| USO DE ENTORPECENTES | | | | | |
|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Não | <input type="checkbox"/> | Sim | | |
| Tipo: | | | | | |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Maconha | <input type="checkbox"/> | Cocaína | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Crack | <input type="checkbox"/> | Heroína | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Psicotrópicos | | | |
| Outros: | | | | | |
| Usuário há anos | | | | | |
| Interrompido há anos | | | | | |

COMORBIDADES

| | | | | | |
|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------|
| <input type="checkbox"/> | Não | <input type="checkbox"/> | Sim | | |
| <input type="checkbox"/> | Hipertensão arterial | <input type="checkbox"/> | Diabetes melitos | <input type="checkbox"/> | Neoplasia |
| <input type="checkbox"/> | Alergias | <input type="checkbox"/> | Infecções | | |
| Outras: | | | | | |
| <input type="text"/> | | | | | |

AGENTE ETIOLÓGICO

| | | |
|------------------------------|-------------------------|----------------------|
| Agressão física interpessoal | | PAF |
| PAB | Acidente motociclístico | Com capacete |
| | | Sem capacete |
| Acidente automobilístico | Acidente por bicicleta | Acidente de trabalho |
| Acidente esportivo | Queda da própria altura | Coice de animal |
| Atropelamento | | |
| Outros: | | |

SÍTIO DA FRATURA

| | | |
|-------------------------------|------------|----------------------|
| Complexo Zigomático/Orbitário | | |
| Mandíbula | | Corpo |
| | | Ramo |
| | | Ângulo |
| | | Côndilo |
| | | Sínfise/Parassínfise |
| | | Proc. Coronóide |
| Maxila | | LeFort I |
| | | LeFort II |
| | | LeFort III |
| NOE | | |
| Frontal | | |
| PanFacial | | |
| Traumas Associados | | |
| Não | Sim | |
| TCE | Coluna | Pneumotórax |
| Membros | Superiores | Pneumoencéfalo |
| | Inferiores | Paralisia Facial |

AFECCÃO DE ENTRADA

| | | |
|------------------------------------|--|---------------------|
| Ossos afetados: | | |
| Com infecção | | Sem infecção |
| Com fratura exposta | | Sem fratura exposta |
| Com processo infeccioso não ósseo: | | |
| Exame físico resumido: | | |

EXAMES COMPLEMENTARES (pré-operatório)

| | | | |
|----------------------------|--|------------|-------------|
| HEMOGRAMA | | | |
| Hemáceas | | Normais | |
| | | Alteradas | Microcítica |
| | | | Macrocítica |
| | | | Hipocrômica |
| Hb: | | Ht: | |
| LEUCOGRAMA | | | |
| Neutrófilos | | Normais | |
| | | Aumentados | |
| | | Diminuídos | |
| Presença de células jovens | | Bastões | Outros: |
| Linfócitos | | Normais | |
| | | Aumentados | |
| | | Diminuídos | |
| Eosinófilos | | Normais | |
| | | Aumentados | |
| | | Diminuídos | |
| Plaquetas | | Normais | |
| | | Aumentados | |
| | | Diminuídos | |
| PROTEÍNA C REATIVA | | Normal | |
| | | Aumentada | |

TERAPÊUTICA CIRÚRGICA

(achados cirúrgicos, acessos, redução/fixação)

| | |
|--|---------------------------|
| Estrutura óssea inalterada | Levantamento do periósteo |
| Edema | Área necrótica |
| Presença de fístula com secreção purulenta | |

| | |
|------------------|------------------|
| Acesso intraoral | Acesso extraoral |
|------------------|------------------|

| | |
|--|----------------------------------|
| Redução simples incruenta | |
| Redução cirúrgica com fixação com miniplacas | |
| | Terapia antimicrobiana associada |
| | Sem uso de antimicrobiano |

EVOLUÇÃO CLÍNICA PÓS-OPERATÓRIO

ACOMPANHAMENTO HOSPITALAR / ALTA

PÓS-OPERATÓRIO MEDIATO

(em internamento hospital)

| | MEDICAMENTO | INICIO | TÉRMINO |
|---|-------------|--------|---------|
| 1 | | | |
| 2 | | | |
| 3 | | | |
| 4 | | | |

PÓS-OPERATÓRIO MEDIATO

(após alta hospitalar)

| | MEDICAMENTO | INICIO | TÉRMINO |
|---|-------------|--------|---------|
| 1 | | | |
| 2 | | | |

| | |
|-----------------------|-----------------------|
| Evolução sem infecção | Evolução com infecção |
|-----------------------|-----------------------|

| | |
|-----------|-----------|
| Com edema | Sem edema |
|-----------|-----------|

| | |
|-------------------------------|-------------------------------|
| Com Bloqueio MaxiloMandibular | Sem Bloqueio MaxiloMandibular |
|-------------------------------|-------------------------------|

| TEMPO DE INTERNAMENTO | |
|------------------------------|--------------|
| DIA DE ENTRADA | DIA DE SAÍDA |
| | |
| DIAS DE INTERNAMENTO: | |

APÊNDICE B

EVOLUÇÃO CLÍNICA PÓS-OPERATÓRIO

ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL

1º RETORNO (7º DPO):

| | | | |
|--|-----------------------|--|----------------------------|
| | Evolução sem infecção | | |
| | Evolução com infecção | | Fixação da fratura mantida |
| | | | Fixação da fatura perdida |

EM CASO DOMICILIAR – medicação empírica

| | MEDICAMENTO | INICIO | TÉRMINO |
|---|-------------|--------|---------|
| 1 | | | |
| 2 | | | |

EM CASO DE INTERNAMENTO HOSPITALAR – medicação empírica

| | MEDICAMENTO | INICIO | TÉRMINO |
|---|-------------|--------|---------|
| 1 | | | |
| 2 | | | |

HEMOGRAMA

| | | | |
|--|----------|-----------|--------------|
| | Hemáceas | | Normais |
| | | Alteradas | Microcítica |
| | | | Macroscítica |
| | | | Hipocrômica |
| | Hb: | | Ht: |

LEUCOGRAMA

| | | | |
|--|-------------|--|------------|
| | Neutrófilos | | Normais |
| | | | Aumentados |
| | | | Diminuídos |

| | | | | | |
|---------------------------|----------------------------|--|------------|--|---------|
| | Presença de células jovens | | Bastões | | Outros: |
| | Linfócitos | | Normais | | |
| | | | Aumentados | | |
| | | | Diminuídos | | |
| | Eosinófilos | | Normais | | |
| | | | Aumentados | | |
| | | | Diminuídos | | |
| | Plaquetas | | Normais | | |
| | | | Aumentados | | |
| | | | Diminuídos | | |
| PROTEÍNA C REATIVA | | | Normal | | |
| | | | Aumentada | | |

APÊNDICE C

EVOLUÇÃO CLÍNICA PÓS-OPERATÓRIO

ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL

2º RETORNO (15º DPO):

| | | |
|--|-----------------------|----------------------------|
| | Evolução sem infecção | |
| | Evolução com infecção | Fixação da fratura mantida |
| | | Fixação da fratura perdida |

EM CASO DOMICILIAR – medicação específica

| | MEDICAMENTO | INICIO | TÉRMINO |
|---|-------------|--------|---------|
| 1 | | | |
| 2 | | | |
| 3 | | | |
| 4 | | | |

EM CASO DE INTERNAMENTO HOSPITALAR

| | MEDICAMENTO | INICIO | TÉRMINO |
|---|-------------|--------|---------|
| 1 | | | |
| 2 | | | |
| 3 | | | |
| 4 | | | |

HEMOGRAMA

| | | | |
|--|----------|--|--------------|
| | Hemáceas | | Normais |
| | | | Alteradas |
| | | | Microcítica |
| | | | Macroscítica |
| | | | Hipocrômica |
| | Hb: | | Ht: |

| LEUCOGRAMA | | | |
|---------------------------|----------------------------|--|------------|
| | Neutrófilos | | Normais |
| | | | Aumentados |
| | | | Diminuídos |
| | Presença de células jovens | | Bastões |
| | | | Outros: |
| | Linfócitos | | Normais |
| | | | Aumentados |
| | | | Diminuídos |
| | Eosinófilos | | Normais |
| | | | Aumentados |
| | | | Diminuídos |
| | Plaquetas | | Normais |
| | | | Aumentados |
| | | | Diminuídos |
| PROTEÍNA C REATIVA | | | Normal |
| | | | Aumentada |

APÊNDICE D

EVOLUÇÃO CLÍNICA PÓS-OPERATÓRIO

ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL

3º RETORNO (30º DPO):

| | | |
|--|-----------------------|----------------------------|
| | Evolução sem infecção | |
| | Evolução com infecção | Fixação da fratura mantida |
| | | Fixação da fratura perdida |

EM CASO DOMICILIAR – medicação específica

| | MEDICAMENTO | INICIO | TÉRMINO |
|---|-------------|--------|---------|
| 1 | | | |
| 2 | | | |
| 3 | | | |
| 4 | | | |

EM CASO DE INTERNAMENTO HOSPITALAR

| | MEDICAMENTO | INICIO | TÉRMINO |
|---|-------------|--------|---------|
| 1 | | | |
| 2 | | | |
| 3 | | | |
| 4 | | | |

HEMOGRAMA

| | | | |
|--|----------|--|--------------|
| | Hemáceas | | Normais |
| | | | Alteradas |
| | | | Microcítica |
| | | | Macroscítica |
| | | | Hipocrômica |
| | Hb: | | Ht: |

| LEUCOGRAMA | | | |
|---------------------------|----------------------------|--|------------|
| | Neutrófilos | | Normais |
| | | | Aumentados |
| | | | Diminuídos |
| | Presença de células jovens | | Bastões |
| | | | Outros: |
| | Linfócitos | | Normais |
| | | | Aumentados |
| | | | Diminuídos |
| | Eosinófilos | | Normais |
| | | | Aumentados |
| | | | Diminuídos |
| | Plaquetas | | Normais |
| | | | Aumentados |
| | | | Diminuídos |
| PROTEÍNA C REATIVA | | | Normal |
| | | | Aumentada |

APÊNDICE E

EVOLUÇÃO CLÍNICA PÓS-OPERATÓRIO

ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL

4º RETORNO (60º DPO):

| | | |
|--|-----------------------|----------------------------|
| | Evolução sem infecção | |
| | Evolução com infecção | Fixação da fratura mantida |
| | | Fixação da fratura perdida |

EM CASO DOMICILIAR – medicação específica

| | MEDICAMENTO | INICIO | TÉRMINO |
|---|-------------|--------|---------|
| 1 | | | |
| 2 | | | |
| 3 | | | |
| 4 | | | |

EM CASO DE INTERNAMENTO HOSPITALAR

| | MEDICAMENTO | INICIO | TÉRMINO |
|---|-------------|--------|---------|
| 1 | | | |
| 2 | | | |
| 3 | | | |
| 4 | | | |

HEMOGRAMA

| | | | |
|--|----------|--|-------------|
| | Hemáceas | | Normais |
| | | | Alteradas |
| | | | Microcítica |
| | | | Macrocítica |
| | | | Hipocrômica |
| | Hb: | | Ht: |

| LEUCOGRAMA | | | |
|---------------------------|----------------------------|--|------------|
| | Neutrófilos | | Normais |
| | | | Aumentados |
| | | | Diminuídos |
| | Presença de células jovens | | Bastões |
| | | | Outros: |
| | Linfócitos | | Normais |
| | | | Aumentados |
| | | | Diminuídos |
| | Eosinófilos | | Normais |
| | | | Aumentados |
| | | | Diminuídos |
| | Plaquetas | | Normais |
| | | | Aumentados |
| | | | Diminuídos |
| PROTEÍNA C REATIVA | | | Normal |
| | | | Aumentada |

APÊNDICE F

EVOLUÇÃO CLÍNICA PÓS-OPERATÓRIO

ACOMPANHAMENTO AMBULATORIAL

5º RETORNO (90º DPO):

| | | |
|--|-----------------------|----------------------------|
| | Evolução sem infecção | |
| | Evolução com infecção | Fixação da fratura mantida |
| | | Fixação da fratura perdida |

EM CASO DOMICILIAR – medicação específica

| | MEDICAMENTO | INICIO | TÉRMINO |
|---|-------------|--------|---------|
| 1 | | | |
| 2 | | | |
| 3 | | | |
| 4 | | | |

EM CASO DE INTERNAMENTO HOSPITALAR

| | MEDICAMENTO | INICIO | TÉRMINO |
|---|-------------|--------|---------|
| 1 | | | |
| 2 | | | |
| 3 | | | |
| 4 | | | |

HEMOGRAMA

| | | | |
|--|----------|--|-------------|
| | Hemáceas | | Normais |
| | | | Alteradas |
| | | | Microcítica |
| | | | Macrocítica |
| | | | Hipocrômica |
| | Hb: | | Ht: |

| LEUCOGRAMA | | | |
|---------------------------|----------------------------|--|------------|
| | Neutrófilos | | Normais |
| | | | Aumentados |
| | | | Diminuídos |
| | Presença de células jovens | | Bastões |
| | | | Outros: |
| | Linfócitos | | Normais |
| | | | Aumentados |
| | | | Diminuídos |
| | Eosinófilos | | Normais |
| | | | Aumentados |
| | | | Diminuídos |
| | Plaquetas | | Normais |
| | | | Aumentados |
| | | | Diminuídos |
| PROTEÍNA C REATIVA | | | Normal |
| | | | Aumentada |

EM CASO DE INFECCÃO:

| | | |
|-------|----------|---------|
| TEMPO | | |
| Aguda | Subaguda | Crônica |

| | | |
|---------------------------|-------------------------|---------------|
| CULTURA (local da coleta) | | |
| Osso | Partes moles adjacentes | Intralesional |
| Sangue | | |

| |
|---------------------------|
| MICROORGANISMOS SENSIVEIS |
|---------------------------|

| |
|----------------|
| ANTIMICROBIANO |
|----------------|

| |
|-----------------------------|
| OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES: |
|-----------------------------|

| |
|------------|
| Examinador |
|------------|

APÊNDICE G

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (T.C.L.E.)

Você está sendo convidado a participar da pesquisa “ANÁLISE DA FREQUÊNCIA DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE *IL6* E *IL1RN* NAS INFECÇÕES DE PACIENTES SUBMETIDOS A FIXAÇÃO DE FRATURAS FACIAIS”, tendo como pesquisador responsável MANOEL DE JESUS RODRIGUES MELLO, aluno do curso de doutorado em Clínica Odontológica da Universidade Federal do Ceará. O presente trabalho tem como objetivo geral verificar a associação dos polimorfismos *IL1RN* e *IL6* com a perda de fixação dos ossos da face em pacientes vítimas de traumas faciais que foram submetidos a tratamentos cirúrgicos com placas de titânio no Hospital Instituto Dr. José Frota. Os dados serão anotados em uma ficha específica respondida de forma direta pelo paciente ou responsável.

Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

A qualquer momento o familiar ou responsável legal poderá desistir de participar e retirar sua autorização. A retirada da autorização não trará nenhum prejuízo para assistência do paciente no Hospital. De acordo com a lei que protege os pacientes que participam de pesquisas (Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/ Ministério da Saúde), informamos as seguintes garantias:

1. Ter contato, em qualquer parte do estudo, com os profissionais responsáveis pela pesquisa, para qualquer esclarecimento de qualquer dúvida;

2. Retirar sua autorização a qualquer momento da pesquisa, sem que isso ocorra em penalidade de qualquer tipo;

3. Receber garantias de que não haverá publicação de seu nome ou de qualquer outra informação que ponha em risco sua privacidade ou tornar público os dados; porém autorizo a divulgação de informações destinadas a estudos científicos e que tais informações só serão realizadas entre os profissionais do assunto e em revistas, jornais e eventos científicos.

4. Acessar as informações sobre os resultados do estudo e assegurar que o pesquisador utilizará as informações somente para esta pesquisa;

5. Que optando por participar do estudo serei examinado clinicamente pelo pesquisador responsável com precisão, se há ou não infecção associada em pós-operatório de tratamento de osteossíntese das fraturas faciais.

6. Que o exame não oferece riscos relevantes a minha saúde.

7. Não haverá despesas pessoais em qualquer fase do estudo. Também não haverá compensação financeira relacionada à participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa;

8. Preservaremos a identidade do paciente e somente os profissionais estudiosos do assunto terão acesso às informações divulgadas.

Eu, **Manoel de Jesus Rodrigues Mello**, pesquisador responsável por este projeto, assumo o compromisso de cumprir os termos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Manoel de Jesus Rodrigues Mello
Pesquisador Responsável

Endereço do responsável pela pesquisa:

Nome: Manoel de Jesus Rodrigues Mello

Instituição: Instituto Dr. José Frota

Endereço: Rua Barão do Rio Branco, 1816 – Centro

CEP: 60.025-061

Telefone: 3255-5000.

Investigadores responsáveis: Manoel de Jesus Rodrigues Mello

Renato Luiz Maia Nogueira

Helder Cavalcante Carneiro Júnior

Jair Queiroz de Oliveira Neto

ATENÇÃO: A qualquer momento pode informar quaisquer questionamentos durante sua participação no estudo.

APÊNDICE H

CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que após ter sido bem esclarecido (a) pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, concordo em participar do presente projeto de pesquisa. Declaro ainda, que fui informado (a) do objetivo e da forma como a pesquisa será feita e que assim autorizo a pesquisa, para fins de coleta de dados. Fui informado (a) que os dados serão utilizados para fins científicos e que será mantido em sigilo a identidade dos participantes.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

De acordo com a Carta Circular nº. 003/2011 CONEP/CNS

1. O sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido –TCLE– apondo sua assinatura na última página do referido Termo.
2. O pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido –TCLE– apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

| | | | |
|------|---------------------------------------|----------------------------|------|
| Nome | Assinatura do paciente ou responsável | Impressão Datiloscópica | Data |
| Nome | Assinatura do Pesquisador | | Data |

Fortaleza,

ANEXOS

INSTITUTO DR. JOSÉ FROTA
"24 Horas de Proteção à Vida"
NULAB - NÚCLEO DE LABORATÓRIO
RUA BARÃO DO RIO BRANCO, 1816-CENTRO
(85) 3255 5013

CLIENTE: ELIAS AGUIAR PARENTE [REDACTED]
 IDADE : 48 a,5 m TELEFONE : DATA : 15/03/2016
 Dr.(a) : HELDER C. CARNEIRO JR. PEDIDO: 253751-00
 Entrega: EXTERNO Leito: RISCO 3
 IMP: 22/03/2016 09:27 - RUTH - SoRL@b PAG: 1 de 1

ANTIBIOGRAMA AUTOMATIZADO
 Material : SEGRECAO FERIDA

Bactéria isolada : **Staphylococcus aureus**

| ANTIBIÓTICOS | MIC/mcg/ml | INTERPRETAÇÃO |
|------------------------|------------|---------------|
| Amp/Sulbactam | >16/8 | R |
| Ampicilina | >8 | BLAC |
| Amox/K Clav | >4/2 | R |
| Ceftriaxona | >32 | R |
| Clindamicina | >4 | R |
| Rastroio de Cefoxitina | >4 | POS |
| Ciprofloxacina | >2 | R |
| Daptomicina | 1 | S |
| Eritromicina | >4 | R |
| Nitrofuranto;na | <=32 | S |
| Gentamicina | <=1 | S |
| Sinergia Gent | N/R | |
| Clindamicina indut;vel | N/R | |
| Levofloxacina | >4 | R |
| Linezolid | 4 | S |
| Oxacilina | >2 | R |
| Penicilina | >8 | BLAC |
| Rifampicina | <=1 | S |
| Estrep. Synergy | N/R | |
| Sineroid | 1 | S |
| Trimet./Sulfa | <=0.5/9.5 | S |
| Tetraciclina | <=2 | S |
| Teicoplanina | <=2 | S |
| Vancomicina | 2 | S |

LEGENDA:
 (S):SENSÍVEL (R):RESISTENTE (I):INTERMEDIÁRIO (NR):NÃO REPORTADO (NA):NÃO AVALIADO
 (MIC):Concentração Inibitória Mínima (IB):Indutor de Beta Lactamase
 (BLAC):Beta Lactamase Positiva (ESBL):Beta Lactamase de Espectro Estendido
 * Testado pelo método manual de Kirby - Bauer

Método: Perfil de sensibilidade automatizado MicroScan WalkAway - Siemens
 Antimicrobianos testados segundo classificação sensível/resistente de acordo com
 CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute.

Dra. Ma. Socorro Macambira
CRF 832

Participa do PNCQ (Programa Nacional Controle Qualidade)
 Este resultado pode não ser definitivo, devendo ser correlacionado com dados clínicos.
 Seu médico determinará se exames complementares serão necessários.

Figura 10 – Análise microbiológica

Fonte: Laboratório do IJF

INSTITUTO DR. JOSÉ FROTA
"24 Horas de Proteção à Vida"
NULAB - NÚCLEO DE LABORATÓRIO
RUA BARÃO DO RIO BRANCO, 1816-CENTRO
(85) 3255 5013

CLIENTE: LUIS EDUARDO CAMPOS [REDACTED]

IDADE : 22 a, 1 m, 8 d TELEFONE : DATA : 20/09/2016

Dr.(a) : HELDER C. CARNEIRO JR. PEDIDO: 284670-00

Entrega: EXTERNO IMP: 27/09/2016 14:32 - RUTH - SoRL@b PAG: 1 de 1 Letto: EXT

ANTIBIOGRAMA AUTOMATIZADO
Material : ABCESSO (SUBMANDIBULAR)

Bactéria isolada : **Staphylococcus aureus**

| ANTIBIÓTICOS | MIC/mcg/ml | INTERPRETAÇÃO |
|------------------------|------------|---------------|
| Amp/Sulbactam | <=8/4 | S |
| Ampicilina | >8 | BLAC |
| Amox/K Clav | <=4/2 | S |
| Ceftriaxona | <=8 | S |
| Clindamicina | <=0,25 | S |
| Rastreo de Cefoxitina | <=4 | NEG |
| Ciprofloxacina | <=1 | S |
| Daptomicina | <=0,5 | S |
| Eritromicina | <=0,5 | S |
| Nitrofurantoína | <=32 | S |
| Gentamicina | 2 | S |
| Sinergia Gent | N/R | |
| Clindamicina indutível | N/R | |
| Levofloxacina | <=1 | S |
| Linezolid | <=2 | S |
| Oxacilina | <=0,25 | S |
| Penicilina | >8 | BLAC |
| Rifampicina | 2 | I |
| Estep. Synergy | N/R | |
| Sinercid | <=0,5 | S |
| Trimet./Sulfa | <=0,5/9,5 | S |
| Tetraciclina | <=2 | S |
| Teicoplanina | <=2 | S |
| Vancomicina | 1 | S |

LEGENDA:

(S):SENSÍVEL (R):RESISTENTE (I):INTERMEDIÁRIO (NR):NÃO REPORTADO (NA):NÃO AVALIADO
(MIC):Concentração Inibitória Mínima (IB):Indutor de Beta Lactamase
(BLAC):Beta Lactamase Positiva (ESBL):Beta Lactamase de Espectro Estendido
* Testado pelo método manual de Kirby - Bauer

Método: Perfil de sensibilidade automatizado MicroScan WalkWay - Siemens
Antimicrobianos testados segundo classificação sensível/resistente de acordo com
CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute.

.....

Dra. Ma. Socorro Macambira
CRF 832

Participa do PNCQ (Programa Nacional Controle Qualidade)
Este resultado pode não ser definitivo, devendo ser correlacionado com dados clínicos.
Seu médico determinará se exames complementares serão necessários.

Figura 11 – Análise microbiológica

Fonte: Laboratório do IJF

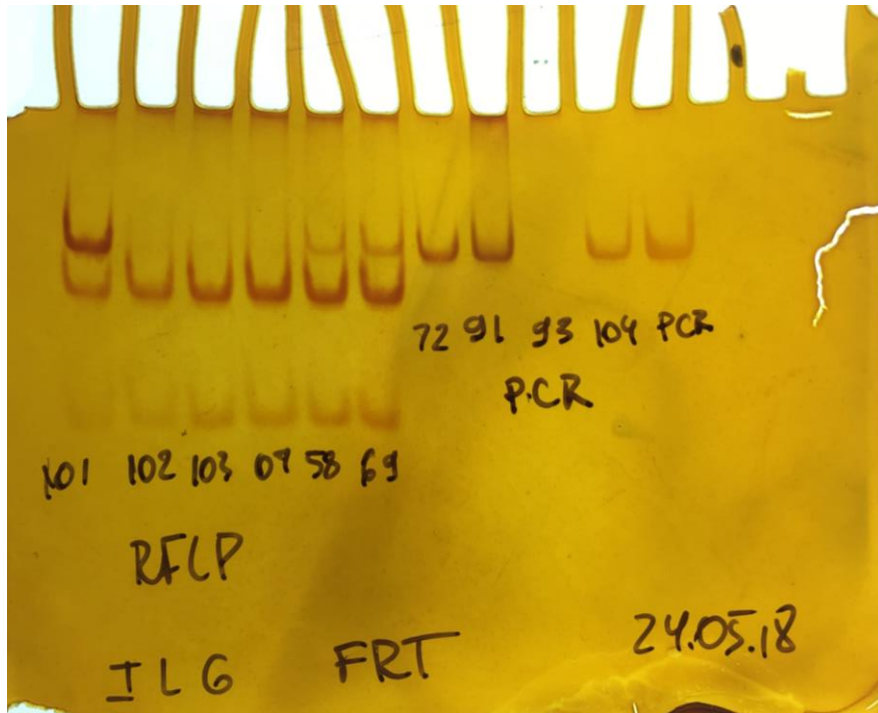


Figura 12 – Gel de poliacrilamida *IL6*

Fonte: Arquivo próprio realizado no LABGEM

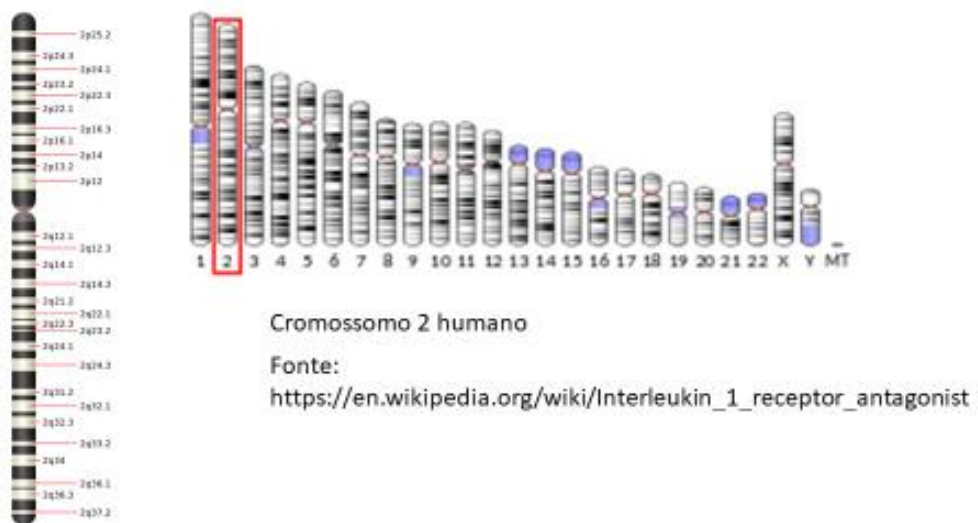


Figura 13 – Cromossomo 2 - humano

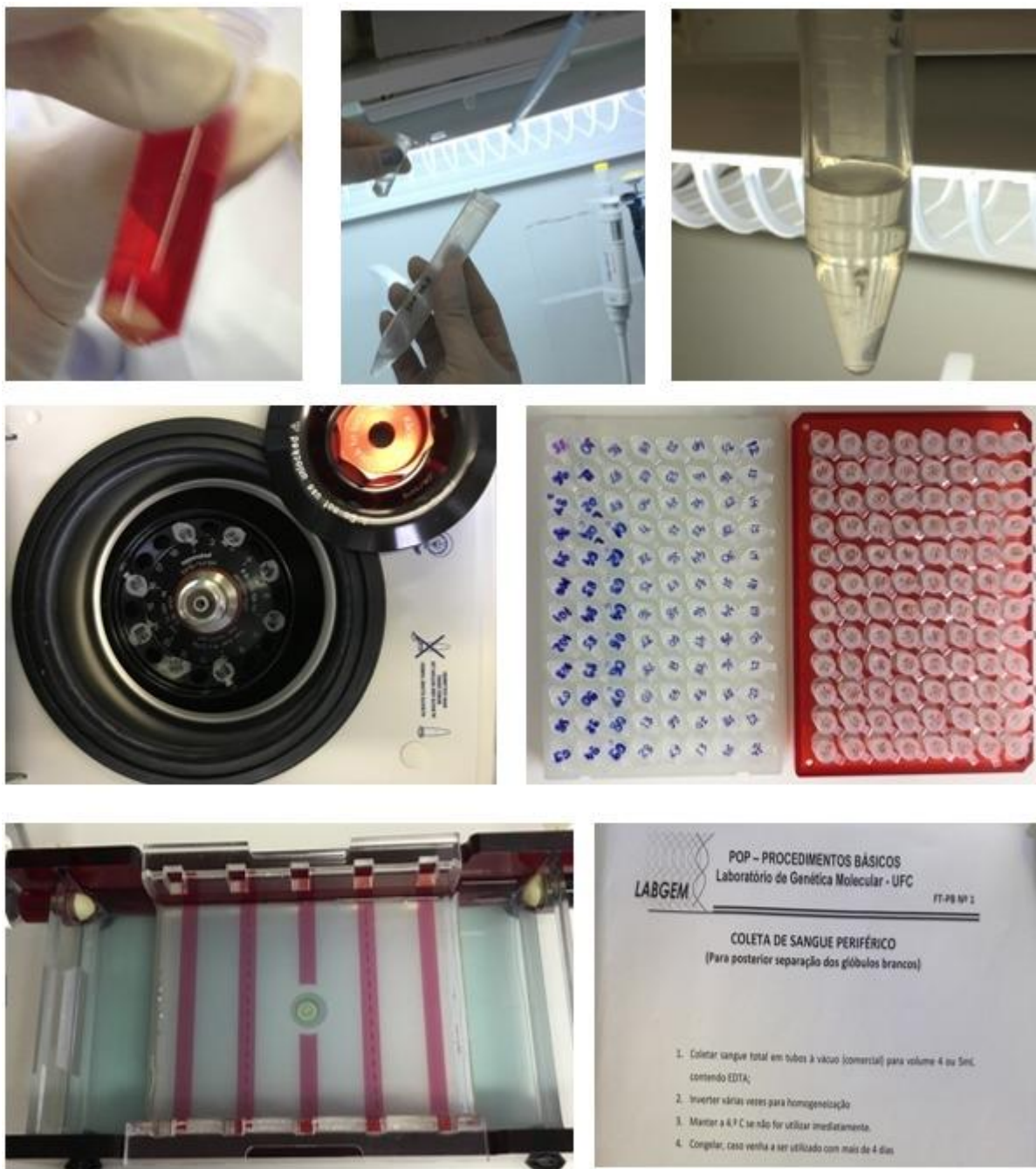


Figura 14 – Fase laboratorial da extração do DNA

Fonte: LABGEM UFC

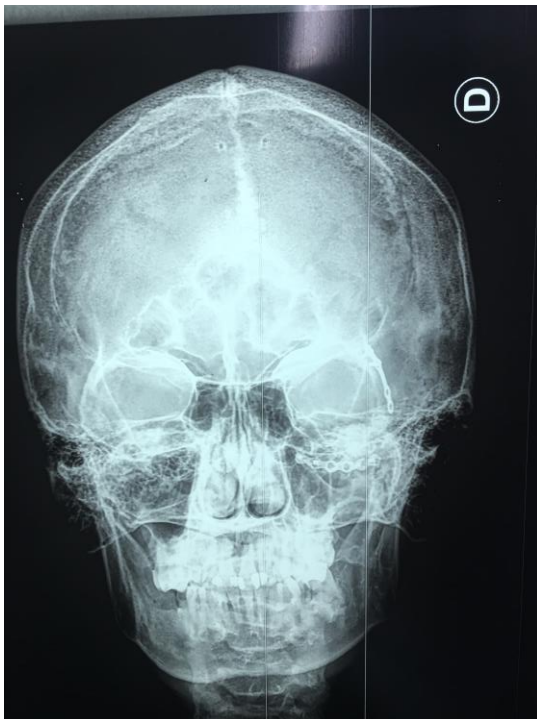


Figura 15 – Paciente com fratura de face com infecção e perda de fixação

Fonte: Arquivo do ambulatório do IJF



Figura 16 – Paciente com infecção e perda de placa
Fonte: arquivo do ambulatório do IJF

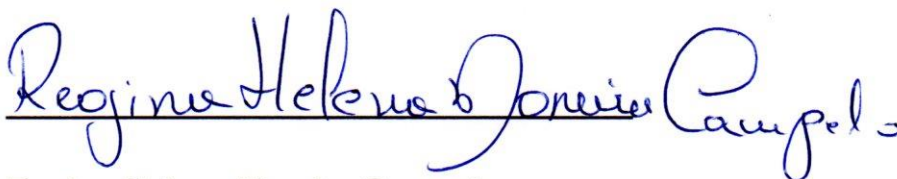


Figura 27 – Paciente com infecção
Fonte: arquivo do ambulatório do IJF

DECLARAÇÃO

Declaro para os fins que se fizerem necessários que a Tese intitulada: **ANÁLISE DA FREQUÊNCIA DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE IL6 E IL1RN NAS INFECÇÕES DE PACIENTES SUBMETIDOS À FIXAÇÃO DE FRATURAS FACIAIS**, de autoria de **MANOEL DE JESUS RODRIGUES MELLO**, para obtenção do título de doutor em Odontologia. Área de concentração em Clínica Médica, do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Ceará – **UFC**, está de acordo com a Norma Gramatical Brasileira (**NGB**).

Fortaleza, 5 de julho de 2018



Regina Helena Moreira Campelo

**Registro sob o nº 23748
Livro GCF – 32, Folha 60
Processo nº 2049/81
Universidade Federal do Ceará**