



Secretaria
de Vigilância em Saúde

ANO 07, Nº 05
30/08/2007

EXPEDIENTE:

Ministro da Saúde
José Gomes Temporão

Secretário de Vigilância em Saúde
Gerson Oliveira Penna

Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Edifício Sede - Bloco G - 1º Andar
Brasília-DF
CEP: 70058-900
Fone: (0xx61) 315.3777

www.saude.gov.br/svs

BOLETIM eletrônico EPIDEMIOLOGICO

Surto de endoftalmite aguda

SURTO DE ENDOFTALMITE AGUDA APÓS CIRURGIAS OFTALMOLÓGICAS EM BOA VISTA-RR*

Introdução

A endoftalmite é uma infecção, extremamente grave, que ocorre na cavidade ocular e tecido intra-ocular, capaz de levar à cegueira. Constitui uma das complicações mais graves e de pior resultado funcional entre as afecções oftalmológicas¹ (Figura 1).

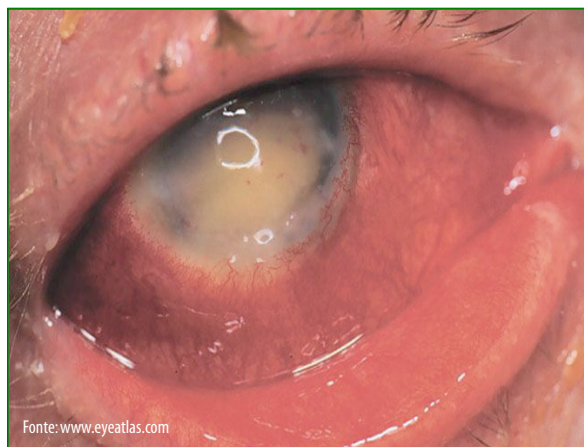


Figura 1 - Olho acometido por endoftalmite

Os agentes etiológicos da endoftalmite incluem bactérias, fungos, vírus, protozoários e parasitos. Entre as bactérias Gram positivas, os estafilococos coagulase-negativa, mais especificamente *Staphylococcus epidermitis*, são os agentes mais comumente isolados. Entre as bactérias Gram negativas, destacam-se as *Pseudomonas aeruginosa*.²

Esses microorganismos podem ser inoculados diretamente dentro do olho, após cirurgias oftalmológicas, em especial as cirurgias de catarata com implante de lentes intra-oculares (LIO) e outros traumas não cirúrgicos, ou podem atingir os olhos por intermédio de uma infecção de origem sanguínea.²

Em 14 de agosto de 2006, a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) foi convidada pela Gerência de Investigação e Prevenção de Eventos Adversos (Gipea) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), para investigar a suspeita de um surto de infecção oftalmológica relacionada à assistência à saúde. Foram notificados seis casos suspeitos de endoftalmite em uma clínica conveniada ao Sistema Único de Saúde (SUS), que chamaremos de clínica X, no Município de Boa Vista, Estado de Roraima. Os casos suspeitos de endoftalmite aguda foram identificados logo após as cirurgias, nos dias 19 e 24 de julho de 2006. No dia 15 de agosto, a equipe de investigação se deslocou para Boa Vista-RR com os seguintes objetivos:

* O trabalho foi desenvolvido de maneira integrada com equipe da Gipea/GGTES/Anvisa, Vigilância Sanitária Estadual de Roraima, Vigilância Epidemiológica Estadual de Roraima, Laboratório Central (Lacen/RR) e Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde

- Confirmar a existência do surto.
- Descrever o surto por pessoa, tempo e lugar.
- Identificar a etiologia da doença.
- Estimar a magnitude do problema.
- Identificar possíveis fatores relacionados ao risco de adoecimento.
- Propor medidas de prevenção e controle.

As hipóteses formuladas para o surto foram: contaminação de equipamentos cirúrgicos, de produtos para a saúde utilizados nas cirurgias, de medicamentos, da água; e falhas nos processos de limpeza, desinfecção e esterilização dos equipamentos e na técnica cirúrgica.

Metodologia

Para conhecer a magnitude do problema, foram realizadas inspeções sanitárias investigativas na clínica X com o objetivo de identificar elementos que comprometessem a segurança do paciente e que pudessem contribuir para o aparecimento do surto.

Foi conduzido um estudo epidemiológico do tipo de coorte histórica (retrospectiva). Para identificar os pacientes expostos aos procedimentos cirúrgicos, foram realizadas buscas ativas nos prontuários médicos da clínica X, no ambulatório municipal de oftalmologia, nas Autorizações de Procedimentos de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial do SUS (Apac/SIA-SUS) e no Sistema de Informação Hospitalar (SIH-SUS). Para a busca no SIH, foram pesquisadas todas as internações no período do estudo em que estivessem preenchidos, na autorização de internação hospitalar (AIH), no campo de diagnóstico principal (DIAG_PRINC) ou secundário (DIAG_SECUN), os códigos da CID 10 H44.0 (endoftalmite purulenta), H44.1 (outras endoftalmite) e H44.8 (outros transtornos do globo ocular).

Foram considerados elegíveis para o estudo todos os pacientes que, no período de 1º de junho a 24 de julho de 2006, foram submetidos a cirurgia oftalmológica. Os indivíduos elegíveis foram entrevistados utilizando-se um questionário padronizado. As entrevistas foram presenciais, com o paciente ou acompanhante residente em Boa Vista-RR, e

telefônicas, com os demais residentes fora do Município. Seu intuito foi obter informações mais detalhadas sobre os pacientes e a cirurgia, tais como: dados demográficos, clínicos, nome do médico que fez a cirurgia, anestesista, hora do início e do término da cirurgia e manifestações clínicas pós-operatórias.

A variável de desenlace foi a ocorrência do caso. Considerou-se caso suspeito de endoftalmite o indivíduo submetido a cirurgia oftalmológica no período de 1º de junho a 24 de julho de 2006 na clínica X e que apresentou, até 48 horas após a cirurgia, pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas: dor ocular; secreção ocular purulenta; diminuição ou perda da visão; sinais e sintomas inflamatórios nos olhos (como hiperemia e lacrimejamento); e sensação de corpo estranho nos olhos.

Para os casos confirmados, foram considerados os mesmos critérios acima, associados ao isolamento de *Pseudomonas aeruginosa* em secreção ocular, humor vítreo ou LIO retiradas durante a vitrectomia. Foram excluídos os indivíduos submetidos a cirurgia oftalmológica no período diferente ao estabelecido para o estudo e os que não realizaram cirurgias e foram submetidos somente aos procedimentos do tipo Yag Laser nesse mesmo período. Esse procedimento, realizado com um instrumento a Laser, não é invasivo ao humor vítreo do olho.

Para as análises dos dados, foi utilizado o programa Epi-Info 6.04d. As análises realizadas foram: distribuição dos casos por data do início dos sintomas (curva epidêmica), faixa etária e sexo; taxa de ataque por cirurgias e por data do procedimento cirúrgico; e frequência e tipo dos sinais e sintomas. As hipóteses foram testadas utilizando-se o teste estatístico exato de Fisher para variáveis categóricas. O intervalo de confiança considerado foi de 95% ($IC_{95\%}$) com o nível de significância de $p < 0,05$, (erro máximo aceitável de 5%).

Foram coletadas amostras para exames laboratoriais: amostras clínicas dos pacientes, dos profissionais da clínica, dos produtos e medicamentos usados nas cirurgias, de água utilizada na clínica para limpeza e desinfecção; e amostras ambientais do centro cirúrgico.

Nos pacientes, foram coletadas as amostras das secreções oculares e das lentes intra-oculares (LIO), logo após o procedimento de vitrectomia. Também foi feita uma segunda coleta, já durante a investigação, nos pacientes que ainda apresentavam secreções.

Nos profissionais da clínica, foram coletadas amostras clínicas nos sítios da orofaringe, cavidade nasal e leito subungueal.

As amostras coletadas foram enviadas ao Laboratório Central de Saúde Pública (Lacen/RR), com o intuito de isolar e identificar possíveis microorganismos envolvidos nos casos de endoftalmite. As cepas isoladas que foram enviadas ao Instituto Adolfo Lutz em São Paulo-SP foram submetidas a análise genética, pelo método de eletroforese em campo pulsado (Pulsed Field Gel Electrophoresis-PFGE).

Neste estudo, os profissionais da clínica X foram denominados da seguinte maneira:

- Médico cirurgião-oftalmologista 1 = Profissional 1
- Médico cirurgião-oftalmologista 2 = Profissional 2
- Instrumentadora das cirurgias = Profissional 3
- Secretária que instilava os colírios pré-operatório = Profissional 4

Resultados

Nas inspeções sanitárias investigativas, foram detectadas inconformidades como: inexistência de ações de controle e prevenção de infecção hospitalar; e profissionais 3 e 4 exercendo funções sem a devida qualificação. O Profissional 4 instilava os colírios pré-operatórios sem os devidos cuidados preconizados, tais como a higienização das mãos e uso de luvas para procedimentos.

Outrossim, foram observadas irregularidades sanitárias no serviço de lavanderia, no gerenciamento de resíduos da clínica; e diversas outras, envolvendo o piso, parede e teto, que estão em desacordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 50 da Anvisa.³

Os maiores desvios sanitários detectados, que comprometem a segurança dos pacientes, foram identificadas no centro cirúrgico (CC) e na Central de Material Esterilizado (CME). O CC não adotava procedimentos operacionais-

Surto de endoftalmite aguda (continuação)

padrão (POP) para as respectivas atividades específicas. Foi notada ausência de vestiário de barreira, tanto para profissionais, como para o paciente. A área de escovação cirúrgica é constituída por bancada de granito com duas cubas de aço inox, rasas, também usadas para lavagem do instrumental cirúrgico utilizados nas cirurgias (Figura 2).



Figura 2 - Pias para lavagem das mãos e instrumentais cirúrgicos

Na CME, nenhuma área atende às exigências mínimas preconizadas e a esterilização dos campos e de todo instrumental cirúrgico é realizada em uma área subdimensionada. A lavagem de materiais é realizada no lavabo destinado a escovação e anti-sepsia cirúrgica (Figura 2); o preparo e o empacotamento de materiais limpos são realizados em áreas impróprias, a autoclave é de tamanho insuficiente para atender à demanda e o processo de esterilização não tem validade (não se usam indicadores químicos, nem biológicos), há reprocessamento de materiais de difícil limpeza e desinfecção e ausência de manutenção preventiva ou corretiva da autoclave (Figura 3).

Na busca ativa, foram identificados 115 pacientes considerados elegíveis para o estudo. Desses, 24 não foram encontrados (21%), portanto considerados como perda. A coorte foi composta de 91 indivíduos, 79 (87%) residentes



Figura 3 - CME: espaço e autoclave insuficientes para a demanda

em Boa Vista-RR e 11 (12%) no interior do Estado; um paciente, em Belém do Pará. Foram detectados seis casos de endoftalmite (Figura 4), confirmados clínica e laboratorialmente, correspondendo a uma taxa de ataque de 6,6% (6/91). Não foi identificado óbito por endoftalmite no período do estudo.

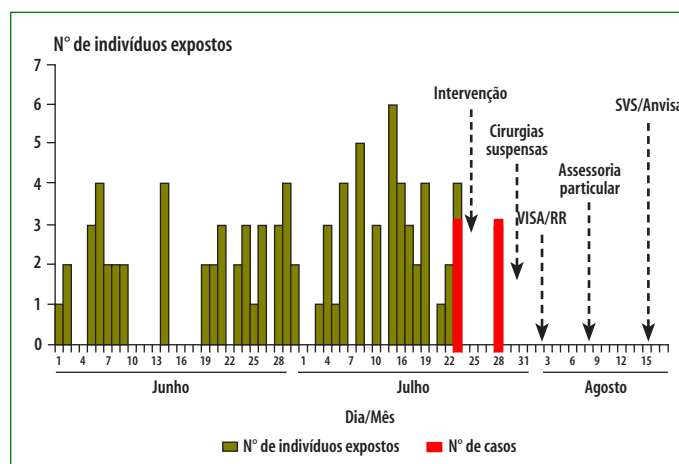


Figura 4 - Número de cirurgias oftalmológicas realizadas e número de casos de endoftalmite na clínica X de Boa Vista-RR. Brasil, 2006

Os sinais e sintomas de endoftalmite, na maioria dos casos, apareceram, em média, 16 horas após a cirurgia, variando de 14 a 18 horas. Somente em um caso (cirurgia de glaucoma), os sinais e sintomas apareceram após 38 horas da cirurgia.

Os sintomas relatados foram: secreção ocular purulenta (100%) e desconforto ocular (100%), seguidos de dor ocular (83%), hiperemia (83%), diminuição da visão (67%) e edema nas pálpebras (67%). Os sinais identificados no exame médico e durante a vitrectomia foram: estrias nas córneas; edemas na córnea; vítreo turvo; perda da visão (100% dos casos); cinco casos com a córnea com fibrina (83%), quatro (67%) com retina isquêmica e dois (33%) com retina colada e com ruptura (Figura 5). Todos os pacientes perderam a visão do olho operado e um paciente (glaucoma, caso nº 6) teve evisceração do globo ocular.

A mediana da idade dos casos foi de 59 anos (intervalo de 54 a 77 anos). A taxa de ataque por endoftalmite entre os homens foi de 6,4 por 100 cirurgias; entre as mulheres, foi de 6,8 por 100 cirurgias..

Quanto ao período de realização da cirurgia oftalmológica, observou-se que a concentração de casos de endoftalmite

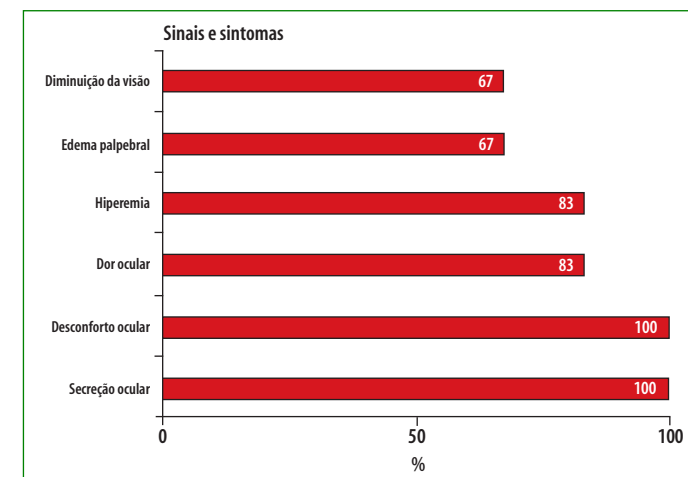


Figura 5 - Sintomas apresentados nos casos de endoftalmite nas primeiras 24 horas após a cirurgia oftalmológica da clínica X de Boa Vista-RR. Brasil, 2006

Surto de endoftalmite aguda (continuação)

ocorreu durante as cirurgias realizadas no mês de julho de 2006, nos dias 19 (três casos) e 24 (três casos). A taxa de ataque de endoftalmite para o dia 19 de julho foi de 75% (3/4) cirurgias oftalmológicas, enquanto no dia 24, essa taxa foi de 100% (3/3).

Quanto ao fator de exposição “cirurgias realizadas”, a cirurgia de catarata foi a mais prevalente, em 65 (71,4%) indivíduos, seguida de pterígio em 17 (18,7%) e Glaucoma em quatro (4,4%). Glaucoma foi à cirurgia que apresentou a maior taxa de ataque no estudo, com 25 casos para cada 100 cirurgias.

As associações encontradas para aumento de risco de adoecimento no estudo foram: ter sido exposto à cirurgia oftalmológica nos dias 19 de julho de 2006 (RR=21,7; IC_{95%} = 6,3 a 75,7; valor de p<0,01), comparando-se com a realização de cirurgias em outros dias na clínica X; e em 24 de julho de 2006 (RR=29,3; IC_{95%} = 9,6 a 89,2; valor de p<0,01), comparado-se com cirurgias em outras datas. Para as cirurgias, (invasiva ou não invasiva), a análise demonstrou que pacientes submetidos a esse tipo de cirurgia, no período do estudo e na referida clínica, apresentaram um risco infinitamente maior para adoecimento, comparando com os pacientes que não foram submetidos a esse procedimento (Tabela 1).

Tabela 1 - Caso de endoftalmite após cirurgia oftalmológica e exposição a cirurgia na clínica X de Boa vista-RR. Brasil, 2006

Exposições		Endoftalmite			Risco Relativo (RR)	Intervalo de confiança (IC _{95%})	Valor de p*
		Doente N (%)	Não doente N (%)	Total			
Cirurgia no dia 19 de julho de 2006	Sim	3 (75)	1 (25)	4	21,7	6,25 – 75,73	<0,001
	Não	3 (3)	84 (97)	87			
Cirurgia no dia 24 de julho de 2006	Sim	3 (100)	0 (xx)	3	29,3	9,6 – 89,2	<0,001
	Não	3 (75)	1 (25)	4			
Cirurgias invasivas à câmara anterior do olho	Sim	6 (100)	63 (0)	69		Infinito	
	Não	0 (0)	22 (100)	22			

Na análise laboratorial das amostras clínicas dos pacientes, foi isolada a bactéria *Pseudomonas aeruginosa*. Somente foi possível enviar para a realização de identificação molecular a amostra do paciente submetido a cirurgia de glaucoma, que foi o último paciente submetido a cirurgia do dia 24 de julho.

Nas amostras dos profissionais 1 e 2, foram isoladas *Staphylococcus aureus* e *Enterobacter sp* (orofaringe); e nas amostras da Profissional 3, *Staphylococcus sp* (coagulase negativa), bacilo gram negativo não fermentador (oxidase negativa) e *Streptococcus viridans* (cavidade nasal). Na Profissional 4, foi isolado *Pseudomonas aeruginosa* (secreção da orofaringe e do leito subungueal).

Na maioria das amostras de medicamentos, produtos para saúde e artigos médicos enviadas para o laboratório, não houve crescimento bacteriano. Uma única amostra, referente ao líquido encontrado dentro de uma seringa utilizado após uma cirurgia de glaucoma, foi identificada como sendo de solução salina balanceada (BSS), em que foi isolado *Pseudomonas aeruginosa*.

As cepas de *Pseudomonas aeruginosa* isoladas da secreção da orofaringe e do leito subungueal da Profissional 4 foram confrontadas com as cepas dos pacientes da cirurgia de glaucoma e com a cepa do BSS da seringa, por meio do método *Pulsed Field Gel Electrophoreses* (PFGE). O resultado do PFGE demonstrou dois padrões de restrição distintos entre as cepas pesquisadas: o padrão das cepas da Profissional de saúde 4 foi distinto da cepa do paciente 6; já o padrão de cepa isolado do líquido contido na seringa (BSS) foi considerado geneticamente igual ao padrão da cepa isolado do paciente submetido à cirurgia de catarata (Figura 6). Esse resultado demonstra que podem ter ocorrido quebras em alguma fase nos processos de limpeza, desinfecção e esterilização, o que favoreceu o aparecimento de infecções.

Discussão

Apesar de a literatura afirmar que o diagnóstico e o tratamento precoce da endoftalmite podem evitar maiores complicações, nesse surto, todos os casos identificados não responderam ao tratamento. Os sinais e sintomas apresen-

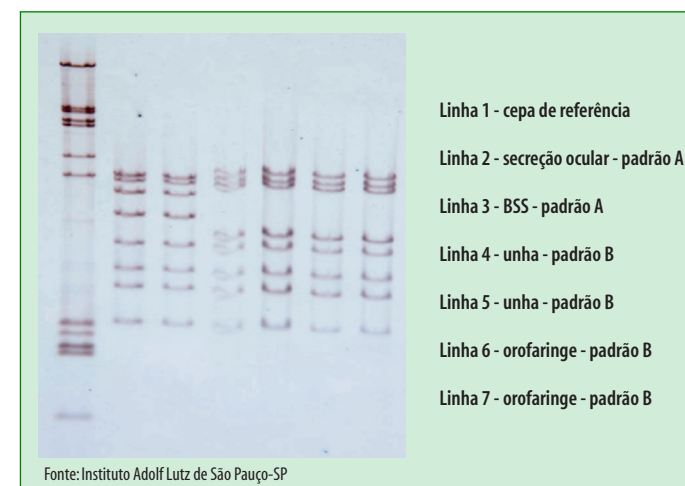


Figura 6 - Resultado do Southern blotting das cepas isoladas

tados foram semelhantes aos descritos na literatura. Não foi possível identificar associação causal com o adoecimento; porém o pequeno número de casos pode ter interferido na aplicação dos modelos dos testes estatísticos.⁴

As diversas irregularidades sanitárias identificadas podem ter favorecido o aumento da carga bacteriana nos dias 19 e 24 de julho. Sabe-se que tais irregularidades têm um grande potencial para aumentar o risco da ocorrência de inúmeras infecções; entre elas, destacam-se o reprocessamento de materiais cirúrgicos e sua reutilização além do recomendado pelo fabricante e ou o reuso de materiais descartáveis,^{5,6} e o uso abusivo da clorexidina degermante, que pode causar pressão seletiva e aparecimento de cepas resistentes.⁷⁻⁹

Algumas limitações do estudo, como a não-caracterização genética das cepas dos demais pacientes (perda das amostras) e a coleta tardia das amostras dos profissionais (realizada somente 45 dias após a identificação dos casos) afetaram os resultados laboratoriais pretendidos para este estudo.

Os resultados laboratoriais demonstraram que, no líquido da embalagem original (BSS), que originou o BSS da seringa, não existia contaminação bacteriana, enquanto no BSS da seringa utilizada na última cirurgia do dia 24/7 (caso 6), houve crescimento de *Pseudomonas aeruginosa*. O

resultado da genotipagem identificou a mesma cepa entre essas duas amostras, estabelecendo-se a associação entre a infecção do caso 6 e o BSS utilizado em sua cirurgia. Esse resultado sugere que houve contaminação durante o processo de trabalho.

Ressalta-se, portanto, a importância das medidas de controle das infecções nos serviços de saúde, em todos os processos de trabalho, preservando e garantido, dessa forma, a segurança do usuário.

Conclusões

Um surto de endoftalmite pós-cirurgia oftalmológica, cujo agente etiológico foi o microorganismo *Pseudomonas aeruginosa*, ocorreu no Município de Boa Vista-RR, na segunda quinzena de julho de 2006. As características clínicas apontam para uma contaminação bacteriana de evolução rápida.

Os quadros clínicos apresentados pelos pacientes foram semelhantes entre si e podem ter sido desencadeados por um fator externo comum. Os sintomas referidos pelos casos e os sinais observados pelos médicos cirurgiões foram compatíveis com a literatura científica para endoftalmite. Os pacientes apresentaram seqüelas severas permanentes, como a perda da visão – um paciente, inclusive, com a perda do globo ocular.

Os fatores de riscos associadas aos casos de endoftalmite foram: ter sido submetido a cirurgia invasiva à câmara anterior do olho e ter realizado essa cirurgia no dia 19 ou 24 de julho; entretanto, não foi possível confirmar, por este estudo, um fator de risco comum para a ocorrência de endoftalmite nos pacientes.

A identificação de similaridade genética entre as cepas isoladas no BSS restante da seringa e a cepa do paciente 6 aponta indícios de que houve contaminação do paciente durante o processo de trabalho. As diversas irregularidades sanitárias detectadas na clínica X podem ter contribuído para a quebra nos processos de trabalho, gerando fatores potenciais múltiplos e favorecendo, dessa forma, o aumento da carga bacteriana nos dias 19/7 e 24/7, o que culminou no aparecimento dos casos de endoftalmite.

Limitações do estudo

A inexistência dos registros médicos sobre os registros dos procedimentos efetuados nos pacientes limitou um maior conhecimento sobre os fatores de riscos existentes durante a cirurgia e no período pós-operatório. A não-realização da análise genotípica dos microorganismos isolados em todos os pacientes, devido ao descarte das cepas isoladas pelo laboratório privado de Manaus-AM, e vários repiques das cepas isoladas podem favorecer ao aparecimento de mutações genéticas e, assim, interferir nos testes de genotipagem bacteriana. As inspeções sanitárias investigadas foram realizadas após várias mudanças no ambiente da clínica, o que descaracterizou o local e as condições reais da clínica X e de seu centro cirúrgico.

Ações implementadas e medidas de controle

As cirurgias foram suspensas e a renovação do alvará sanitário da clínica só foi liberada após o acato imediato das recomendações urgentes da Vigilância Sanitária do Estado de Roraima. Foi exigido que se implantasse o livro de registro de todas as cirurgias a serem realizadas na clínica X, com as devidas informações, e que se instituisse, imediatamente, o serviço de controle de infecção hospitalar na clínica oftalmológica.

Foi instituída a prática da higienização das mãos com água e sabão antes da instilação dos colírios pré-operatórios em cada paciente a ser submetido a cirurgia oftalmológica.

Recomendações

Responsáveis pela clínica X

- Continuação do acompanhamento pós-operatório de todos os pacientes-caso, bem como a melhoria dos registros de saúde da instituição.
- Elaboração dos protocolos e rotinas de trabalho para a CME e para o bloco cirúrgico, com ênfase para ações de controle e prevenção de novas infecções.
- Implantação de um serviço de vigilância de feridas cirúrgicas.

Vigilância Estadual de Roraima

- Capacitação dos técnicos da divisão de serviços de saúde da VISA-RR em inspeção sanitária de serviços de saúde.
- Realização de inspeção sanitária preventiva nas demais clínicas oftalmológicas que realizam cirurgias no Estado.
- Implantação da Coordenação Estadual de Controle de Infecção Hospitalar, com ações conjuntas com a Vigilância Epidemiológica Estadual.

Departamento de Vigilância Epidemiológica de Roraima

- Capacitação da equipe da divisão de serviços em saúde da VISA-RR em epidemiologia básica, para melhor subsidiar as ações de inspeção, incorporando o pensamento epidemiológico nas suas atividades.

Gipea/Anvisa

- Colaboração com a SESA-RR na implantação da Coordenação Estadual de Controle de Infecção em Serviços de Saúde e a capacitação dos técnicos no curso de investigação de eventos adversos em serviços de saúde.

Ministério da Saúde e a Anvisa

- Estimular a investigação conjunta de Vigilância Sanitária e Epidemiológica em surtos hospitalares, com integração do laboratório em todos os níveis: federal, estadual e municipal.

Agradecimentos

Às equipes da Vigilância Sanitária e Epidemiológica do Estado de Roraima, às técnicas do Lacen/RR, à Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS), à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e ao Instituto Adolfo Lutz de São Paulo-SP

Referências bibliográficas

1. Schirmbek T et al. Endoftalmite – uma análise de 58 casos. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia Volume 63 - fascículo 1, 2000.

Surto de endoftalmite aguda (continuação)

2. Adan CBD et al. Ultra-sonografia ocular em suspeita clínica de endoftalmite. Arq. Bras. Oftalmol., São Paulo, v. 64, n. 5, 2001. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492001000500010&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 08 Nov 2006. doi: 10.1590/S0004-27492001000500010.
3. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Nacional (Anvisa). Resolução - RDC no 50, de 21 de fevereiro de 2002.
4. Robert SW & John SW. Estatística Editora LTC, São Paulo, 2004.
5. Guadagnin SVT, Primo MGB, Tipple AFV, Souza ACS. Centro de Material e Esterilização: Padrões e o Processamento de Artigos. Revista Eletrônica de Enfermagem, v. 07, n. 03, p. 285 - 294, 2005. Disponível em <http://www.revistas.ufg.br/index.php/fen>
6. Associação Brasileira de em Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar (ABIH) Anais 2002.
7. Galetti FCS, Azevedo RVP. Avaliação do perfil de sensibilidade a antissépticos, desinfetantes e antibióticos (resistograma), de bactérias isoladas de manipuladores, superfícies de contato e alimentos, durante o processo de produção de frango xadrez e alcatra ao molho. Higiene Alimentar, São Paulo - Brasil, v. 19, n. 129, p. 91-100, 2005.
8. Holroyd SV. Implications for the dental profession in the use of intraorl antimicrobials. In: The American Academy of Periodontology. Perspectives on oral antimicrobial therapeutics. Littleton: PSG, 1987.p. 87-96.
9. Mitchell DF, Holmes LA. Topical antibiotic control of dentogingival plaque. J. Periodontol, v. 36, n. 3, p. 202-208, may/june 1965.

Autores

José Romério Rabêlo Melo - Investigador
Rosângela Gomes Benevides - Investigador-colaborador
Deise Aparecida dos Santos - Monitor
Wildo Navegantes Araújo - Supervisor
Luciane Zappellini Daufenbach - Supervisor
Vera Lúcia M. Machado - SES/RS - RENISS
Susie Marie Gomes - Anvisa - RENISS
Marcela Campelo Pereira - SES/RR
Maria Eliene Moreira Gomes - SES/RR
Maria de Fátima de Jesus - SES/RR
Luiz Carlos Nistal - SES/RR
Márcia Brazão e Silva Brandão - SES/Lacen/RR
Cátia Alexandra R. Meneses - SES/Lacen/RR

Edição de texto

Ermenegildo Munhoz Junior - CGDEP/SVS/MS

Diagramação

Edite Damásio da Silva - CGDEP/SVS/MS