

Prevenção da Endocardite Bacteriana – Que Mudanças no Futuro?

Sara Magalhães*, Paula Marques**

Resumo: Os doentes com cardiopatias de risco devem fazer profilaxia com antibiótico antes de tratamentos dentários considerados invasivos. Estudos recentes revelam que os episódios de bacteriémia quer espontânea, quer associada à mastigação ou à escovagem dentária geram um risco cumulativo de endocardite bacteriana maior do que os tratamentos dentários invasivos. Por outro lado, tratamentos dentários, como a colocação de matriz e cunha ou dique de borracha, não incluídos nas recomendações de profilaxia, produzem taxas elevadas de bacteriémia. Estes dados sugerem a eventual necessidade de revisão das indicações e regimes de profilaxia de modo a evitar o uso inadequado de antibióticos. O uso rotineiro de medidas locais de controlo da placa bacteriana prometem assumir, no futuro, um papel de destaque na prevenção desta doença.

Palavras-Chave: Cardiopatia; Bacteriémia; Endocardite bacteriana; Tratamento dentário; Profilaxia; Antibiótico

Abstract: Patients with a high risk heart disease should be submitted to antibiotic prophylaxis before invasive dental treatment. Recent studies reveal, on one hand, that spontaneous bacteremia or that resulting from chewing or tooth brushing creates a far greater cumulative risk of infective endocarditis than invasive dental treatments. On the other hand, several dental procedures not recommended for antibiotic prophylaxis, such as rubber dam placement or matrix and wedge placement, have shown to produce high levels of bacteremia. These data suggest that prophylaxis recommendations might need to be revised in order to avoid inadequate use of antibiotics. In the future, routine use of local measures of plaque control promise to take a leading role in the prevention of this disease.

Key-words: Heart disease; Bacteremia; Infective endocarditis; Dental treatment; Prophylaxis; Antibiotic

(Magalhães S, Marques P. Prevenção da Endocardite Bacteriana – Que Mudanças no Futuro? Rev Port Estomatol Cir Maxilofac 2005;46:119-125)

*Médica Dentista. Licenciada em Medicina Dentária pela Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa. Monitora da disciplina de Odontopediatria da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa

**Médica Dentista. Mestrado e especialidade em Odontopediatria pela Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Minnesota, E.U.A. Doutoramento em Odontopediatria pela Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa. Regente da disciplina de Odontopediatria da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa

INTRODUÇÃO

Algumas cardiopatias aumentam a susceptibilidade do tecido cardíaco a infeções bacterianas – Endocardite bacteriana (EB). As bactérias da flora oral estão muitas vezes na origem desta doença, com taxas de morbilidade e mortalidade elevadas. Em 1909, Lord Thomas Horder escreveu "... A fonte dos organismos infectantes é, na maioria dos casos,

a boca ou os intestinos... Poderá haver vantagens em prestar atenção a estas regiões nos doentes portadores de defeitos valvulares"⁽¹⁾. As patologias orais e o seu tratamento podem constituir um risco para a saúde destes doentes.

A *American Heart Association* visando a prevenção da EB emitiu, em 1955, as primeiras recomendações de uso profilático de antibióticos, em doentes cardíacos, quando submetidos a tratamentos orais invasivos. Actualmente,

esta lógica de prevenção ainda se mantém, tendo a actualização periódica das recomendações vindo a acompanhar a evolução do conhecimento científico⁽²⁾. Esta questão complexa, com grandes implicações em várias áreas (política de saúde, resistência a antibióticos, despesa financeira, ética e legalidade) ainda está longe de ser consensual e totalmente esclarecida.

Etiopatogenia da Endocardite Bacteriana

A EB é uma infecção bacteriana grave da superfície interna do coração (endocárdio), próxima de defeitos congénitos ou adquiridos. As superfícies de trauma endotelial, as zonas de turbulência do fluxo sanguíneo (associada por exemplo a defeitos valvulares ou do septo) ou a presença de tecido cicatricial⁽³⁾ permitem a aderência de plaquetas e fibrina, que levam ao aparecimento de vegetações trombóticas estéreis (VTE)⁽⁴⁾. Num episódio de bacteriémia transitória, microrganismos com capacidade de aderência à superfície das VTE induzem uma nova agregação de plaquetas e fibrina. Os microrganismos ficam assim protegidos dos mecanismos de defesa do hospedeiro. A proliferação de bactérias neste microambiente causa lesão valvular (com regurgitação), obstrução e insuficiência cardíaca. Pequenas porções destas vegetações podem soltar-se na circulação sistémica, causando embolias noutros órgãos (cérebro, rins, olhos, fígado)⁽⁵⁾. A forma aguda de EB causa destruição fulminante das válvulas cardíacas, com aparecimento de focos metastásicos. Os consumidores de droga por via endovenosa são o grupo mais susceptível, sendo o *Staphylococcus aureus* (colonizador da pele) o agente infeccioso mais frequentemente envolvido. A instalação dos sintomas é rápida e potencialmente fatal em apenas 6 semanas⁽³⁾. A forma subaguda, frequentemente atribuída a bactérias da flora oral (estreptococos viridans, espécies de *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, anaeróbios, *Haemophilus*, *Eikenella*, *Kingella* e *Neisseria*)⁽⁶⁾ origina uma infecção prolongada, com aparecimento dos sintomas em 1 a 2 semanas. Os sinais e sintomas iniciais mais frequentes são febre baixa e irregular, sudação e mau estar geral, com anorexia e perda ponderal associada a artralguas, dor nos dedos das mãos e pés, lesões cutâneas e murmúrios cardíacos⁽³⁾.

Apesar de ser uma doença pouco comum, a EB é quase sempre fatal se não for tratada⁽³⁾, associada a morbilidade e mortalidade substancial apesar dos tratamentos anti-

crobianos e cirúrgicos actualmente disponíveis. Estes factos tornam a sua prevenção uma prioridade⁽¹⁾.

Epidemiologia

A EB não é uma doença de notificação obrigatória. Por este motivo a incidência e prevalência exacta da doença são difíceis de calcular. Estima-se que haja 10 a 60 casos de EB por 1 000 000 de pessoas por ano, entre 15 e 30 nos países desenvolvidos. Nos Estados Unidos da América há 4000 a 8000 novos casos por ano, 75% dos quais em indivíduos com patologia cardíaca subjacente. Calcula-se que apenas 6% destes casos são possíveis de prevenir com profilaxia (240-480 casos / ano)⁽¹⁾.

A ADMINISTRAÇÃO PROFILÁCTICA DE ANTIBIÓTICO COMO MEDIDA DE PREVENÇÃO

A EB surge após colonização dos tecidos cardíacos por determinadas bactérias sensíveis aos antibióticos. Há procedimentos invasivos passíveis de causar bacteriémia com estes microrganismos. A administração de antibióticos antes destes procedimentos reduz o risco de colonização bacteriana do tecido cardíaco⁽¹⁾. É este pressuposto que tem vindo a sustentar, há 5 décadas, a prescrição profiláctica de antibióticos em doentes de risco, quando se prevê episódios de bacteriémia.

BACTERIÉMIA

Pode falar-se em bacteriémia sempre que há presença de microrganismos bacterianos na circulação sanguínea. A bacteriémia espontânea é muito frequente, constituindo um risco cumulativo de EB elevado para indivíduos susceptíveis. Os episódios de bacteriémia associada a procedimentos invasivos são de frequência e intensidade elevada para as manipulações orais, moderada nas manipulações genitourinárias e reduzida nas manipulações intestinais.

Os estreptococos orais são responsáveis por 47% dos casos diagnosticados de EB, sendo colonizadores específicos da mucosa oral e superfícies dentárias. Estas bactérias não

colonizam outras partes do organismo, logo a cavidade oral funciona como porta de entrada destes microrganismos na circulação sanguínea⁽⁴⁾. A percentagem elevada de prevalência de bacteriémia associada a manipulações dentogengivais⁽⁶⁾, tornou o uso profilático de antibióticos nos doentes de risco, uma medida generalizada na prática da Medicina Dentária. Os primeiros casos descritos de EB associada a extracções dentárias, tonsilectomias e outro tipo de cirurgias datam de 1930⁽⁹⁾.

REGIME PROFILÁTICO RECOMENDADO

A Unidade de Farmacologia Clínica da Faculdade de Medicina do Porto e a Ordem dos Médicos Dentistas, usando como fonte as últimas recomendações da *American Heart Association* e *American Dental Association* (1997)⁽⁷⁾, elaboraram um conjunto de indicações e regimes de terapêutica profilática da EB em doentes de risco, antes de determinadas intervenções orais. Estas recomendações permitem avaliar o risco que advém de determinada patologia cardíaca, bem como os procedimentos em que a eventual bacteriémia pode originar uma EB. O clínico consegue assim identificar os doentes, o regime antibiótico de eleição e as situações em que o deve aplicar.

PLANEAR O TRATAMENTO DENTÁRIO DE UM DOENTE DE RISCO

Deve ser prescrita a profilaxia para a EB com antibiótico, no regime recomendado, 1 hora antes de cada consulta, em que estejam planeados procedimentos de risco. Planear a realização do maior número de tratamentos possível por consulta, aguardando pelo menos 1 mês entre consultas de forma a haver reposição da flora oral e evitar o aparecimento de estirpes resistentes aos antibióticos. Deve escolher-se o tratamento com melhor prognóstico e eliminar potenciais fontes de infecção. Discutir o plano de tratamento com o médico assistente para esclarecer todas as dúvidas é de extrema importância. A prevenção das patologias orais deve ser intensiva e rigorosa, com instrução periódica sobre dieta e higiene oral. O controlo deve ser apertado e reforçado o aconselhamento sempre que necessário.

ESTUDOS EXPERIMENTAIS E ESTATÍSTICOS

Nas últimas décadas muito se tem feito a nível científico, no sentido de esclarecer os mecanismos etiológicos e de prevenção da EB e de avaliar os resultados das medidas profiláticas que têm vindo a ser aplicadas. A experimentação animal tem tido um grande contributo, uma vez que razões éticas impedem que estudos de indução e prevenção da doença se apliquem em humanos. Em conjunto, a análise estatística de dados clínicos e epidemiológicos tem ajudado a avaliar, compreender e até a modificar muito do que se pensava acerca da doença e da sua prevenção.

Indução experimental da doença em animais

A intensidade da bacteriémia tem-se mostrado um factor importante na génese experimental da EB em animais, com a necessidade de inóculos na ordem de 1×10^6 a 2×10^7 microrganismos por mililitro para alcançar a ID_{90} (dose infectante em 90% dos casos). A quantidade de bactérias em circulação nos doentes com EB, surpreendentemente muito inferior (1×10^1 a 1×10^2), não permite a extrapolação que atribui aos tratamentos dentários a origem da bacteriémia, uma vez que estes valores tão baixos ocorrem diariamente em episódios espontâneos⁽⁴⁾.

Eficácia da profilaxia em animais

Um estudo da Universidade de Chicago⁽⁸⁾, realizado em ratos, demonstrou que a administração de uma dose única de amoxicilina 30 minutos antes da indução de bacteriémia (inoculo ID_{90}) foi eficaz na prevenção da EB. Esta eficácia também ficou provada com a administração 120 minutos após a bacteriémia. No entanto, verificou-se instalação da doença quando a administração de amoxi-cilina se fazia 240 minutos depois da inoculação.

Estas observações vêm contrariar a ideia de que a acção profilática se devia a valores bactericidas de antibiótico em circulação na altura da bacteriémia⁽⁸⁾. Pensa-se que o antibiótico tem uma acção bacteriostática, que impede a proliferação das bactérias depois de já terem aderido às VTE, permitindo um mecanismo, ainda não conhecido, de

defesa por parte do hospedeiro, que progressivamente elimina estas bactérias das vegetações. Sabe-se que o mecanismo de eliminação das bactérias da vegetação não envolve a acção dos neutrófilos, pondo-se a hipótese de uma acção bactericida mediada pelas plaquetas ou simples eliminação mecânica das bactérias⁽⁸⁾.

Bacteriémia em humanos

Estima-se que apenas 10-20% dos casos de EB estão associados a tratamentos dentários⁽⁹⁾. Os tratamentos dentários que envolvem manipulações dento-gengivais com risco de hemorragia estão muito associados a bacteriémia. É este pressuposto que tem permitido identificar os procedimentos dentários que requerem profilaxia nos doentes de risco. Procedimentos não incluídos nas recomendações de profilaxia (colocação de dique de borracha, matriz e cunha interdentária) causam percentagens de bacteriémia muito semelhantes às das extracções dentárias⁽⁴⁾.

Avaliou-se a associação entre manipulações dento-gengivais e bacteriémia em 735 crianças do Reino Unido, submetidas a tratamentos dentários sob anestesia geral. O valor mais elevado de associação foi de 96,9% nas injecções intra-ligamentares. O valor mais baixo foi de 4,3% para manipulação com turbina. Outros valores de associação foram: 38,5% para a escovagem e 24,5% para polimento dentário, 29,4% para colocação do dique de borracha, 32,1% para colocação de matriz e 38,7% para extracções dentárias (procedimentos com duração de 1 minuto)⁽⁹⁾. É de salientar que há procedimentos sem profilaxia em que a taxa de bacteriémia é muito próxima daqueles que exigem prevenção com antibiótico, como por exemplo a simples escovagem dentária ou colocação de dique e uma extracção dentária.

É provável que as lesões microscópicas dos vasos sanguíneos, causadas pelas pressões positivas e negativas geradas pelo movimento do dente no alvéolo em manipulações dentárias (como colocação de dique de borracha), sejam a porta de entrada das bactérias na corrente sanguínea. Isto ajuda a explicar a bacteriémia frequentemente associada à mastigação ou à simples exploração supragengival do dente com sonda.

Comparando a exposição a bactérias associada à mastigação e escovagem dentária num mês, com a de uma extracção dentária, a exposição cumulativa é de 5370 minutos de bacteriémia "fisiológica" com 6 minutos de bacteriémia "cirúrgica" (factor de multiplicação de 895)⁽⁴⁾.

Eficácia da profilaxia em humanos (análise de dados clínicos)

A profilaxia com antibiótico para prevenção da EB está actualmente no centro de uma controvérsia resultante de estudos que questionam a sua eficácia. A profilaxia com antibiótico antes de tratamentos dentários só poderia prevenir poucos casos de EB, mesmo assumindo uma eficácia de 100%⁽⁶⁾.

Um estudo holandês⁽⁸⁾ em 427 doentes diagnosticados com EB mostrou que 65% tinham patologia cardíaca subjacente para a qual estava recomendada profilaxia, 23% tinham sido submetidos a tratamentos que requeriam profilaxia, 11% tinham realizado tratamentos 30 dias antes do início dos sintomas. Estimou-se que a profilaxia poderia ter prevenido apenas 5,3% dos casos quando realizada nos 30 dias anteriores à instalação da doença.

Um outro estudo⁽⁶⁾ avaliou 287 doentes diagnosticados com EB em 54 hospitais da área de Filadélfia. O grupo de controlo tinha o mesmo número de indivíduos e correspondência de sexo, idade, etnia, grau de instrução, ocupação e seguro de saúde dentário com o grupo de estudo. A análise estatística mostrou que a percentagem de indivíduos submetidos a tratamentos dentários, nos 3 meses que antecederam a EB, era igual (23%) nos dois grupos. Apenas 4,4% dos doentes tinham realizado tratamentos dentários nos 30 dias que antecederam o início da doença, não havendo prevalência de nenhum tratamento dentário específico no grupo dos doentes. Não foi possível associar um procedimento dentário específico aos casos de EB, como por exemplo extracções dentárias. A patologia cardíaca estava presente em muito mais indivíduos com EB do que no grupo de controlo. Apenas 10,6 % dos casos de EB tinham indicação para fazer profilaxia de acordo com as recomendações actuais. No mês que antecedeu a doença 2,2% dos doentes e 0,7% dos controlos receberam profilaxia. Nos 2 e 3 meses anteriores os números foram, respectivamente 5,1% e 8,8% dos doentes e 1,1% e 1,1% dos controlos. Só 38,8% dos doentes foram infectados com bactérias alvo do regime de profilaxia (flora oral). Extrapolando para a população em geral significa que a profilaxia evitaria apenas 2 casos de EB por 1 000 000 de pessoas por ano.

Resistência aos antibióticos

Um estudo⁽¹⁰⁾ de pesquisa de estreptococos orais na saliva de 20 adultos saudáveis revelou que 100% eram

portadores de bactérias resistentes a 2 mg/L de amoxicilina e que 45% eram portadores de bactérias resistentes a 40mg/L de amoxicilina. Estas bactérias, apesar da resistência à amoxicilina que apresentam, não parecem constituir um risco para os doentes susceptíveis devido aos elevados valores séricos de amoxicilina conseguidos com a profilaxia. Pretendeu-se avaliar o aparecimento de estirpes bacterianas resistentes com a toma sucessiva de doses de 3g de amoxicilina. A acção de uma dose única consistiu numa rápida, mas transitória, descida na contagem de bactérias na saliva, tendo-se avaliado o aparecimento de resistências passado 5h, 4, 7, 14, 21, 28, 49 e 77 dias. A percentagem de bactérias resistentes à amoxicilina na saliva manteve-se igual à inicial com uma toma única de 3g. O número de estreptococos resistentes aumentou consideravelmente com a segunda e terceira doses (intervalos semanais), persistindo entre 4 a 7 semanas.

Falha da profilaxia

Dos 52 casos descritos de falha da profilaxia na prevenção da EB (Associação Americana de Cardiologia – 1980) 2/3 apresentavam bactérias sensíveis ao antibiótico, não sendo possível atribuí-los a resistências⁽¹⁾.

ANÁLISE DO CUSTO-BENEFÍCIO DA PROFILAXIA

A análise do custo-benefício levada a cabo em doentes com prolapso da válvula mitral submetidos a profilaxia com penicilina parentérica revelou que o número de mortes por choque anafilático é superior ao número de casos de EB que surgem em doentes não submetidos a profilaxia. O custo individual por doente que faz profilaxia não é elevado, no entanto como estratégia de prevenção tem uma relevância considerável na despesa orçamental da saúde. A profilaxia com penicilina oral custa, nos E.U.A. 1 milhão de dólares por cada ano de vida salvo⁽¹⁾.

A IMPORTÂNCIA DA HIGIENE ORAL NA PREVENÇÃO DA EB

Nunca é demais salientar a importância que uma boa higiene oral tem na saúde geral de um indivíduo, muito mais num caso de potencial risco de infecção cardíaca com

estirpes bacterianas da flora oral. Há dados que comprovam o risco de EB associado a má higiene oral. A análise estatística de doentes com EB com origem na flora oral mostrou que, os doentes edêntulos, tal como os que usam fio dentário regularmente, têm menor risco de EB quando comparados com os que tendo dentes, mantêm uma má higiene oral e não usam fio dentário⁽⁶⁾.

O facto da doença ser rara até aos 20 anos de idade e o paralelismo que se verifica entre o aumento do número de casos de EB e o aumento da taxa de gengivite e doença periodontal com o crescimento, corroboram a importância de uma boa higiene oral na sua prevenção.

Medidas preventivas locais

A flora bacteriana que coloniza o sulco gengival é a fonte principal da bacteriémia resultante da manipulação dento-gengival. Apesar da bacteriémia não ser totalmente eliminável através de medidas anti-sépticas locais, como bochechos ou irrigação do sulco (com povidona iodada), consegue reduzir-se a população bacteriana destas áreas para metade ou um quarto⁽¹⁾. Um bochecho com clorhexidina a 0,2% durante 30 segundos no início de cada consulta diminui drasticamente o número de microrganismos da cavidade oral, e reduz em cerca de 93% o número de bactérias viáveis na saliva durante mais de 1 hora⁽¹⁾. O risco cumulativo de bacteriémia espontânea e associada à mastigação ou escovagem que estes doentes enfrentam no seu dia-a-dia parece justificar não só a insistência numa boa higiene oral, mas também a recomendação de eventuais bochechos diários com colutórios de clorhexidina. A redução da placa bacteriana na cavidade oral deve ser uma prioridade.

CONCLUSÕES

A bacteriémia com origem na cavidade oral ocorre em manipulações que podem ou não envolver hemorragia. Assim ficam excluídos do regime profiláctico uma série de tratamentos dentários que causam bacteriémia.

A intensidade da bacteriémia encontrada em doentes com EB é muito inferior à que se verifica em experimentação animal, e dificilmente associada àquela originada pelos tratamentos dentários. O risco de exposição

cumulativa do dia-a-dia parece ser inúmeras vezes maior do que o resultante de tratamentos orais. Os procedimentos que mais frequentemente se associam à profilaxia não são os que acarretam um risco real mais elevado de bacteriemia e consequentemente EB.

A análise de dados estatísticos não prova que os tratamentos dentários constituam um risco acrescido de EB, nem que o regime profilático actual previna todos os casos de EB com origem na manipulação dentária.

Com base nestes factos tem sido sugerida uma revisão das recomendações em que, por um lado, se advoga a ampliação da profilaxia a todos os procedimentos dentários com potencial de causar bacteriemia (colocação de dique ou matriz e cunha interdentária) que não estão actualmente incluídos. Por outro lado, sugere-se uma restrição da profilaxia apenas aos tratamentos que produzam uma taxa elevada de bacteriemia (injecções intra-ligamentares, extracções, alisamentos radiculares). Esta redução no uso de antibióticos traria grandes vantagens na redução do risco de reacções adversas, resistências e custo. No entanto não se pode ignorar que esta medida pode, mesmo que em pequena escala, deixar alguns doentes de risco desprotegidos com responsabilidade medico-legal do profissional de saúde oral. Até estes novos dados serem analisados e novas recomendações serem anunciadas, cabe ao médico

dentista proteger o doente com cardiopatia, avaliando o risco, planeando o tratamento e prescrevendo o regime de profilaxia recomendado.

A equipa de saúde oral tem obrigação de instruir o doente acerca da necessidade absoluta de um controlo apertado da placa bacteriana, através de medidas diárias como escovar os dentes e uso de fio dentário, explicando-lhe o risco real, estatisticamente comprovado, que se verifica quando se pratica uma higiene oral deficiente. A diminuição do risco associado ao uso diário de fio dentário é uma realidade que a equipa de saúde oral e os doentes não podem continuar a ignorar. As medidas locais de controlo da placa bacteriana, como um simples bochecho com uma solução de clorhexidina 0,2% durante 30 segundos antes do início da consulta, para além de extremamente fáceis e seguras, têm-se mostrado muito eficazes na redução da bacteriemia com origem na manipulação dentária. Esta medida simples e acessível, traz tantas vantagens e benefícios para os doentes, que se torna difícil compreender porque razão ainda não foi adoptada rotineiramente por todos os profissionais de saúde.

Enquanto se avança no conhecimento da doença e no regime de profilaxia com antibióticos, mais atenção deve ser dada à importância de uma boa higiene oral e controlo da placa bacteriana na prevenção da EB.

BIBLIOGRAFIA

1. Durack DT. Prevention of infective endocarditis. *N Eng J Med* 1995;332:38-44.
2. American Heart Association. Prophylaxis recommendations for infective endocarditis. *Circulation* 1997;96:258-366.
3. Kaye D. Infective endocarditis. In: Fauci A, Braunwald E, Isselbacher K, Wilson J, Martin J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14ª ed. Mc Graw-Hill, 1998:785-791.
4. Roberts GJ. Dentists are innocent! "Everyday bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principle cause of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol* 1999;20:317-325.
5. Dental aspects of endocarditis prophylaxis: new recommendations from a working group of the British Cardiac Society Clinical Practice Committee and Royal College of Physicians Clinical Effectiveness and Evaluation Unit. 19 Abril 2004.
6. Strom BL, Abrutyn E, Berli J, Kinman MA, Feldman R. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. *Ann Intern Med* 1998;129:761-769.
7. Profilaxia da endocardite bacteriana em medicina dentária. Indicações e regimes terapêuticos recomendados. Unidade de Farmacologia Clínica da Faculdade de Medicina do Porto e Ordem dos Médicos Dentistas 2004.

8. Berney P, Francioli P. Successful prophylaxis of experimental streptococcal endocarditis with single-dose amoxicillin administered after bacterial challenge. *J Inf Dis* 1990;161:281-285.
9. Roberts GJ, Holzel HS, Sury MRJ, Simmons NA, Gardner P. Dental bacteremia in children. *Pediatr Cardiol* 1999;18:24-27.
10. Woodman A, Vidic J, Newman H, Marsh PD. Effect of repeated high dose prophylaxis with amoxicillin on the resident oral flora of adult volunteers. *J Med Microbiol* 1985;19:15-23.
11. Mano Azul A. Inibição bacteriana na saliva com um colutório de clorhexidina a 0,2%. Estudo duplamente cego contra placebo. *STOMA* 1996;41;19-21.

