

**UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE**  
**INSTITUTO DE SAÚDE DE NOVA FRIBURGO**  
**CURSO DE BIOMEDICINA**

**ISABELLE DE CARVALHO BASTOS**

**INFLUÊNCIA DO BIOFILME ORAL NA PNEUMONIA NOSOCOMIAL EM  
PACIENTES COM INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL EM UNIDADE DE TERAPIA  
INTENSIVA**

**NOVA FRIBURGO**

**2018**

**UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE**  
**INSTITUTO DE SAÚDE DE NOVA FRIBURGO**  
**CURSO DE BIOMEDICINA**

**INFLUÊNCIA DO BIOFILME ORAL NA PNEUMONIA NOSOCOMIAL EM  
PACIENTES COM INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL EM UNIDADE DE  
TERAPIA INTENSIVA**

Trabalho de conclusão de curso  
Fluminense, Instituto de Saúde de  
Nova Friburgo, Curso de  
Biomedicina, como requisito parcial  
apresentado à Universidade  
Federal para obtenção do Grau de  
Bacharel em Biomedicina.

**ORIENTADOR: PROF. DR. HELVÉCIO CARDOSO CORRÊA PÓVOA**

**NOVA FRIBURGO**

**2018**

Ficha catalográfica automática - SDC/BNF  
Gerada com informações fornecidas pelo autor

B327i Bastos, Isabelle de Carvalho  
INFLUÊNCIA DO BIOFILME ORAL NA PNEUMONIA NOSOCOMIAL EM  
PACIENTES COM INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL EM UNIDADE DE TERAPIA  
INTENSIVA : / Isabelle de Carvalho Bastos ; Helvécio  
Cardoso Corrêa Póvoa, orientador. Nova Friburgo, 2018.  
49 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina)-  
Universidade Federal Fluminense, Instituto de Saúde de Nova  
Friburgo, Nova Friburgo, 2018.

1. Odontologia hospitalar. 2. Pneumonia nosocomial. 3.  
Intubação orotraqueal. 4. Biofilme. 5. Produção  
intelectual. I. Póvoa, Helvécio Cardoso Corrêa, orientador.  
II. Universidade Federal Fluminense. Instituto de Saúde de  
Nova Friburgo. III. Título.

CDD -

ISABELLE DE CARVALHO BASTOS

**ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DE MICRORGANISMOS  
PATOGÊNICOS NO BIOFILME ORAL E PNEUMONIA NOSOCOMIAL EM  
PACIENTES COM INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL EM UNIDADE DE TERAPIA  
INTENSIVA: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado à Universidade Federal  
Fluminense, Instituto de Saúde de Nova  
Friburgo, Curso de Biomedicina, como  
requisito parcial para obtenção do Grau  
de Bacharel em Biomedicina.

Apresentado em 17 de dezembro de 2018.

**BANCA EXAMINADORA:**

---

Prof. Dr. Helvécio Cardoso Corrêa Póvoa (Titular/Orientador)  
*Universidade Federal Fluminense – Instituto de Saúde de Nova Friburgo*

---

Prof. Dr. Renato Guimarães Varges (Titular)  
*Universidade Federal Fluminense – Instituto de Saúde de Nova Friburgo*

---

Prof. Dr. Wantuil Rodrigues Araújo Filho (Titular)  
*Universidade Federal Fluminense – Instituto de Saúde de Nova Friburgo*

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Natália Iorio Lopes Pontes (Suplente)  
*Universidade Federal Fluminense – Instituto de Saúde de Nova Friburgo*

**NOVA FRIBURGO**

**2018**

À minha doce avó Aparecida (in memoriam), com amor.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter os melhores planos para minha vida e me proporcionar bênçãos inigualáveis. Por não me deixar fraquejar e nem desistir nos momentos de dificuldade, por me guiar a cada dia, e pela proteção a mim concedida nesses 5 anos de graduação estando longe da família.

À minha mãe, Inês, por não medir esforços para que eu tivesse o melhor ensino e assim me dar a maior herança, minha educação. Por todo amor, apoio, compreensão e ajuda. Sem tê-la como inspiração, eu nada seria.

Ao meu pai, Mauro, por estar comigo em todas as vezes que eu precisei. Por também não medir esforços para que eu tivesse uma boa educação. Por ser meu exemplo de bondade, ser humano e por todo cuidado.

À minha avó Aparecida (*in memoriam*), por ser meu anjo da guarda. Agradeço por ter tido a oportunidade de tê-la como avó, me dando sempre tanto amor, cuidado e carinho. Eterna gratidão a esta mulher tão linda!

Aos meus tios, Alessandra e Alisson, por todo apoio dado no início da vida acadêmica. Me receberam de todo coração e serei eternamente grata por isso.

Ao meu amigo, Volnei, pelos anos de amizade e por ter contribuído em minha vida acadêmica compartilhando seus conhecimentos comigo.

Ao Professor e orientador Helvécio, que sempre acreditou em mim mais do que eu mesma e me proporcionou conhecimento laboratorial e contribuiu no amor pela microbiologia.

Aos professores Renato e Wantuil, pela amizade construída e por todo apoio prestado durante à graduação.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e da persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.” (José de Alencar)

## RESUMO

A pneumonia nosocomial (PN) é uma grande preocupação para a saúde por ser uma patologia que leva um grande número de pacientes a óbito anualmente no Brasil e no mundo. A alteração da microbiota oral devido à precária higienização em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), está entre os fatores de risco para a PN. Este tipo de pneumonia surge após 48h de admissão hospitalar ou dentro de um período que seja compatível com uma possível incubação de um microrganismo adquirido no hospital; devido a isto, a implementação de uma rotina de higienização oral nestes pacientes, diminui consideravelmente a colonização de microrganismos patogênicos formando uma espécie de barreira contra formação de biofilmes orais, e conseqüentemente, reduz a ocorrência de doenças secundárias como a PN. O objetivo foi fazer uma revisão de literatura sobre a relação entre microrganismos patogênicos no biofilme oral e pneumonia nosocomial em pacientes com intubação orotraquel em UTI. As bases de dados consultadas foram Periódico Capes, PubMed, Google Acadêmico, EBSCO, LILACS e scihub, utilizando descritores na língua inglesa relacionados à temática. Após triagem dos resultados, foram utilizados 28 artigos na presente revisão. A seleção de estudos foi entre os anos de 1997 e 2018, e na maioria dos artigos foram relatadas as mesmas cepas de bactérias mais frequentemente encontradas em aspirado traqueal dos pacientes internados em UTIs, apresentando pequena margem de variação na porcentagem em alguns deles. Nesta maioria, foi relatada presença em comum de *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*; onde a porcentagem maior concentrou-se na colonização do tubo orotraqueal. De acordo com o presente estudo, a revisão conclui que medidas preventivas podem diminuir significativamente os fatores de risco e a incidência de Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAVM).

**Palavras-chave:** Odontologia hospitalar; Intubação orotraqueal; Unidade de Terapia Intensiva; Biofilme; Pneumonia nosocomial.



## ABSTRACT

Nosocomial pneumonia (NP) is a major health concern because it is a pathology that causes a large number of patients to die annually in Brazil and worldwide. The alteration of the oral microbiota due to poor oral hygiene in patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) is among the risk factors for NP. This type of pneumonia arises after 48 hours of hospital admission or within a period compatible with a possible incubation of a micro-organism acquired at the hospital; therefore, the implementation of an oral hygiene routine in these patients, considerably reduces the colonization of pathogenic microorganisms forming a kind of barrier against the formation of oral biofilms, and consequently reduces the occurrence of secondary diseases such as NP. The objective was to review the literature on the relation between pathogenic microorganisms in the oral biofilm and nosocomial pneumonia in patients with orotracheal intubation in the ICU. The databases consulted were Periodical Capes, PubMed, Google Academic, EBSCO, LILACS and scihub, using descriptors in the English language related to the subject. After sorting the results, 28 articles were used in the present review. The selection of studies was between 1997 and 2018, and in most of the articles, the same strains of bacteria most frequently found in tracheal aspirates of patients admitted to ICUs were reported, with a small percentage variation in some of them. In this majority, a common presence of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* has been reported; where the largest percentage was concentrated in the colonization of the orotracheal tube. According to the present study, the review concludes that preventive measures can significantly reduce risk factors and the incidence of Mechanical Ventilation-Associated Pneumonia (VAP).

**Keywords:** Hospital dentistry; Orotracheal intubation; Intensive care unit; Biofilm; Nosocomial pneumonia

## LISTA DE ABREVIATURAS

PAVM	Pneumonia associada à ventilação mecânica
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
PN	Pneumonia nosocomial
NP	Nosocomial pneumonia
ICU	Intensive Care Unit
VAP	Mechanical Ventilation-Associated Pneumonia

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>14</b>
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>15</b>
3.1 CAVIDADE ORAL E ECOSSISTEMA	16
3.1.1 <i>Microbiota bucal</i>	17
3.1.2 <i>Potencial patogênico dos microrganismos bucais</i>	18
3.1.3 <i>Fatores endógenos na regulação do controle da microbiota oral</i>	18
3.1.3.1 Presença ou ausência de dentes	18
3.1.3.2 Alterações dentárias e mucosa	18
3.1.3.3 Fluido gengival	19
3.1.3.4 Anticorpos	19
3.1.3.5 Saliva	19
3.1.4 <i>Fatores exógenos de regulação do controle da microbiota oral</i>	19
3.1.4.1 Dieta	20
3.1.4.2 Fatores mecânicos	20
3.2 BIOFILME ORAL	20
3.2.1 <i>Adesão inicial</i>	20
3.2.2 <i>O sistema imune e a resistência promovida pelo biofilme</i>	21
3.2.3 <i>Biofilmes nosocomiais</i>	21
3.3 VENTILAÇÃO MECÂNICA	22
3.3.1 <i>Princípios</i>	22
3.3.2 <i>Indicações</i>	23
3.3.3 <i>Pneumonia nosocomial</i>	23
3.3.3.1 <i>Patogenia da pneumonia nosocomial e importância do microambiente oral</i>	23
3.4 INFLUÊNCIA DO BIOFILME DENTÁRIO NA PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA	26
3.6 HIGIENE ORAL E CONTROLE DE BIOFILME ORAL	27
<b>4 OBJETIVO .....</b>	<b>27</b>
4.1 OBJETIVO GERAL	27
4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO	28
<b>5 METODOLOGIA .....</b>	<b>28</b>
5.1 TIPO DE ESTUDO	28
5.2 BUSCA BIBLIOGRÁFICA	29
5.2.1 <i>Limite de tempo</i>	29
5.2.2 <i>Idiomas</i>	29
5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	29

<b>6 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>30</b>
6.1 ARTIGOS SELECIONADOS	30
6.2 MICRORGANISMOS NO BIOFILME ORAL DE PACIENTES EM UTI	31
6.3 TAXA DE CRESCIMENTO DAS BACTÉRIAS QUE COMPÕEM OS BIOFILMES	32
6.4 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA	32
6.5 O PAPEL DA ESTRUTURA DOS BIOFILMES NA PERSISTÊNCIA DA INFECÇÃO	33
6.6 PREVALÊNCIA DE INFEÇÕES NOSOCOMIAIS DERIVADAS DE BIOFILMES A NÍVEL MUNDIAL	34
6.7 PREVENÇÃO DA PNEUMONIA NOSOCOMIAL NO AUXÍLIO DA VENTILAÇÃO MECÂNICA: IMPORTÂNCIA DA HIGIENE ORAL E DO CONTROLE DO BIOFILME ORAL	36
6.7.1 <i>Importância de terapêuticas antimicrobianas na prevenção do biofilme e     pneumonia nosocomial</i>	38
6.7.2 <i>Importância do cirurgião dentista na Unidade de Terapia Intensiva</i>	39
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>39</b>
<b>8 CONCLUSÃO .....</b>	<b>41</b>
<b>9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>42</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O paciente internado em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) comumente apresenta higiene bucal deficiente, decorrente da dificuldade de limpeza diária (Brunetti, 2004).

A boca humana sofre contínua colonização apresentando uma ampla microbiota, na qual se encontra diversos microrganismos presentes no corpo humano, representados por bactérias, vírus e fungos (Brunetti, 2004). Em consequência disto, a precária higienização bucal em pacientes internados em UTI é determinante como reservatório de patógenos respiratórios (Oliveira & Fischer, 2004; Scannapieco & HO, 2001), aumentando o risco de pneumonia.

De acordo com Toledo e Rossa Junior (1999), há evidências de que as doenças bucais estão fortemente ligadas aos fatores de riscos à saúde geral do paciente. O desmazelo à higiene bucal têm como consequência a formação do biofilme (placa bacteriana), portanto, deve-se considerar a boca como um ambiente propício para proliferação microbiana, principalmente em pacientes que se encontram internados e que por ventura possam necessitar de ventilação mecânica, tendo assim, a cavidade oral em constante contato com o ar, podendo resultar na proliferação de microrganismos não pertencentes à flora da orofaringe (Potter; Perry, 2002), além de alterar os mecanismos naturais de proteção e eliminação de secreções, e com isso, contribuir na formação de um segundo biofilme no tubo endotraqueal pelo uso do aparelho de ventilação mecânica (Pear et al., 2007).

A pneumonia é uma infecção que defini-se como uma condensação inflamatória aguda no parênquima pulmonar, que resulta da ação de células inflamatórias em resposta à agressão de um determinado agente microbiano (bactérias, vírus, fungos e parasitas), gerando exsudato nos bronquíolos e alvéolos, dificultando as trocas gasosas e sendo responsável pela morte de muitos pacientes hospitalizados (Tarantino, 2002).

No Brasil mais de 80% das pneumonias hospitalares estão associadas à ventilação mecânica (PAVM), sendo que 8% a 28% dos pacientes submetidos a esta terapia desenvolvem este tipo de infecção (Cintra et al., 2003).

Quando a pneumonia surge após a hospitalização, é denominada pneumonia hospitalar, sendo a Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAVM) a infecção nosocomial que mais acomete pacientes internados em UTI (Teixeira, 2004). A pneumonia nosocomial (PN) adquire essa classificação quando tem início 48-72 horas ou mais após a admissão hospitalar (Oliveira & Fischer, 2004; Rocco, 2002; Sesa, 2000).

A pneumonia nosocomial é uma causa importante de mortalidade entre os pacientes internados, com uma taxa estimada de 30% (Oliveira & Fischer, 2004; Rocco, 2002; SBPT, 2002). Neste tipo de doença o patógeno foi supostamente adquirido no ambiente hospitalar (Sesa, 2000) e as bactérias são os agentes mais prevalentes. As infecções polimicrobianas variam de 13 a 54% (SBPT, 2002).

## 2 JUSTIFICATIVA

A elaboração deste trabalho ampara-se na necessidade de realização de protocolos de higienização oral em pacientes que se encontram em Unidade de Terapia Intensiva, visto que não é uma rotina que está inserida fortemente neste setor.

O protocolos de higienização, quando empregado em uma rotina hospitalar, principalmente em pacientes de UTI, traz benefícios como: promover bem estar ao paciente, diminuir formação de biofilme nos pacientes intubados, evitar doenças secundárias como a pneumonia nosocomial, além de reduzir custos hospitalares não havendo intercorrência.

É necessário que o foco não seja somente tratar o problema que levou o paciente à internação, mas também direcionado ao cuidado dos demais órgãos e sistemas que ainda se encontram saudáveis.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

Morais (2006) introduz que a boca sofre colonização intensa e contínua, contendo praticamente a metade da microbiota do corpo humano, composta por diferentes espécies de vírus, bactérias e fungos. No ambiente bucal são encontradas superfícies duras, como esmalte e cimento, que acabam tornando um ambiente propício para depósito de microrganismos, denominados biofilme. Este biofilme é formado sobre as superfícies imersas em meio natural, aquoso, e de maneira rápida em sistemas fluidos em que uma fonte regular de nutrientes é fornecida às bactérias. Além disso, o biofilme fornece às bactérias proteção, inclusive contra agentes antimicrobianos, pois para o antibiótico penetrar o biofilme é necessária uma concentração 1500x maior.

Craven et al. (1998) relata que a aspiração endotraqueal é a principal rota de entrada de bactérias no trato respiratório inferior.

Safar & Caroline (1982), explicam que os mecanismos de defesa das vias aéreas superiores até a árvore traqueobrônquica incluem pêlos, mucosas vascularizadas com epitélio ciliar e um manto mucoso que aprisiona as partículas inaladas e é transportado até a orofaringe pelo epitélio ciliado.

Pear et al (2007), explica que a intubação orotraqueal é um dos procedimentos que reduz a eficácia das defesas nasais e pulmonares. Sendo assim é coerente dizer que pacientes intubados têm um risco particularmente elevado de desenvolver infecção como a pneumonia nosocomial devido à presença do tubo orotraqueal, que inevitavelmente altera os mecanismos de proteção, visto que as defesas deste indivíduo estão debilitadas ou não funcionantes, formando um biofilme no tubo e pelo uso do aparelho de respiração assistida.

Fonseca et al (2017) apresenta que a pneumonia nosocomial tem sido um desafio diagnóstico sendo causada por patógenos multirresistentes, desenvolvidos ao longo dos anos, e a vários outros fatores relacionados à terapêutica ou ao próprio quadro clínico do paciente.



Pear et al (2007) aborda que quando a pneumonia surge após a hospitalização, é denominada pneumonia hospitalar, sendo a Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAVM) a infecção nosocomial que mais acomete pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

Segundo Pires (2004), os principais agentes causadores das PAVM são as bactérias: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, e *Enterobacteriaceae*, que se diferenciam de acordo com os pacientes em uma UTI, duração de permanência na mesma e uma precoce terapia antimicrobiana.

Porém, de acordo com Oliveira et al (2007), além de outras bactérias serem acrescentadas nesta relação, elas são encontradas em determinados locais. Em aspirado traqueal, as bactérias mais frequentemente encontradas foram: *Staphylococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Streptococcus  $\alpha$ -hemolítico* e *Acinetobacter calcoaceticus*, todas encontradas no tubo do umidificador, no biofilme dental e/ou no biofilme da língua.

De acordo com Amaral, 2011, diversos estudos demonstram a eficácia da implementação de protocolos de higienização oral com clorexidina para o controle do biofilme oral, a fim de reduzir o número de episódios de pneumonia nosocomial. A taxa de infecção nosocomial pode ser reduzida em até 65% em pacientes tratados com clorexidina e há diminuição de até 40% nos casos de pneumonia quando a higiene bucal dos pacientes é mecânica e quimicamente melhorada. A combinação de clorexidina e peróxido de hidrogênio mostra efeito antibacteriano contra a maioria dos patógenos associados à PAVM, o que reforça a possibilidade de utilização desses agentes para a descontaminação orofaríngea. Um protocolo oral usando monofluorofosfato de sódio a 0,7% e a subsequente aplicação de clorexidina a 0,12% duas vezes ao dia promove uma redução de 46% na frequência de PAVM.

### 3.1 CAVIDADE ORAL E ECOSSISTEMA

A cavidade oral é um habitat microbiano complexo e heterogêneo. A saliva contém nutrientes para os micróbios, mas não é um meio de crescimento ideal pois

estes nutrientes são relativamente escassos e a saliva contém substâncias microbidas (ex: lisozima, que cliva a parede celular bacteriana; lactoperoxidase). Apesar disto, restos de comida e de células fornecem aumento das concentrações de nutrientes nas regiões próximas a dentes e a gengiva, criando um ambiente favorável para o extenso crescimento microbiano, podendo haver lesão tecidual e doença (Aas et al., 2005).

### 3.1.1 Microbiota bucal

A cavidade oral é um sistema crescimento aberto, onde nutrientes e microrganismos são repetidamente introduzidos e removidos deste ecossistema. Existem possíveis maneiras destes microrganismos se perpetuarem na cavidade, e entre elas, ter boa capacidade de aderência às superfícies oral ou se fixar por meio de lesões, espaços interproximais dos dentes ou se alocar nos sulcos gengivais (Aas, 2005).

No entanto, quando há um desequilíbrio da microbiota bucal, as bactérias residentes associam-se com a etiologia de alterações bucais como a doença cárie e a doença periodontal, e de alterações sistêmicas, principalmente infecções do trato respiratório (Glurich et al, 2014; Aguiar e Oliveira, 2008).

A microbiota oral é um ecossistema complexo formado por uma microflora, em que cada microorganismo vive numa interação contínua com o seu ambiente. Esta interação entre microrganismos e hospedeiro é de extrema importância para ambos se manterem saudáveis mas também pode ser fatal. Existem bactérias que colonizam e interagem com o hospedeiro e mantêm uma colonização benéfica e harmoniosa, definido como comensalismo. Neste ecossistema complexo não estão presentes somente os microrganismos residentes, alguns podem estar presentes transitoriamente e podem tornar-se prejudiciais para o hospedeiro e serem causa de infecções oportunistas, definido como parasitismo. Esta microflora pode interagir com o hospedeiro no local mas também sistemicamente (Kolenbrander, 2010).

Para que seja possível ocorrer colonização de modo a manter a saúde da cavidade oral é importante fornecer suportes essenciais ao hospedeiro, manter o sistema imunitário competente de modo a ficar em alerta caso haja infecção por agentes patogênicos e principalmente prevenir a invasão destes microrganismos com higienização oral correta e satisfatória (Moutsopoulos, 2016).

### **3.1.2 Potencial patogênico dos microrganismos bucais**

A microbiota bucal pode se desenvolver de forma patogênica em três maneiras: ocasionar proliferação em áreas restritas causando danos ao local da infecção, disseminar infecção aos tecidos vizinhos e/ou causar lesão por bacteremia ou por produtos lançados na circulação sanguínea ou linfática (Meurman, 2010).

### **3.1.3 Fatores endógenos na regulação do controle da microbiota oral**

#### *3.1.3.1 Presença ou ausência de dentes*

Em pessoas com agenesia dentária predomina-se uma microbiota aeróbia, ao contrário de pessoas com dentição completa, que possuem microbiota mista. Na presença de prótese, há abundância de microrganismos anaeróbios, devido à baixa oxigenação na base interna da prótese (Paster et al., 2001).

#### *3.1.3.2 Alterações dentárias e mucosa*

Alterações levam ao aumento do número de microrganismos em processos cariosos e formação de bolsas periodontais, onde ocorre aprofundamento do sulco gengival. (Baehni et al., 2003).

### 3.1.3.3 *Fluido gengival*

É um exsudato originado do plasma, escasso em indivíduos saudáveis, porém, abundante em indivíduos com inflamações. É formado por derivados do soro, células estruturais do periodonto e é rico em Imunoglobulinas A, G e M, componentes do sistema complemento e leucócitos (Chibebe et al., 2008).

### 3.1.3.4 *Anticorpos*

Predominam-se três tipos de anticorpos: Imunoglobulinas A, G e M. São responsáveis por neutralização de antígenos, principalmente virais, inibem a aderência bacteriana e neutralizam toxinas e enzimas microbianas (Chibebe et al., 2008).

### 3.1.3.5 *Saliva*

Possui como função principal o processo efetivo na mastigação, deglutição, fala, proteção da mucosa, lubrificação dos tecidos e regulação do pH. Por ser um fluido nutritivo, contribui para formação do biofilme dentário e agregação de microrganismos.

O pH da saliva é neutro (entre 6,7 e 7,3) e pode ser alterado por ácidos que são produzidos pelo metabolismo bacteriano ou por ingestão de alimentos e bebidas ácidas ou básicas. A alteração do pH é prejudicial à cavidade oral, tornando importante o equilíbrio da capacidade tampão da saliva, pois a mesma dificulta a proliferação microbiana devido à capacidade de tamponar ácidos produzidos pelas bactérias, evitando danos à cavidade oral (Bretas et al., 2008).

## 3.1.4 **Fatores exógenos de regulação do controle da microbiota oral**

#### 3.1.4.1 *Dieta*

Tipos diferenciados de alimentos afetam diretamente, qualitativamente e quantitativamente a microbiota bucal. Ácidos, glicanos e frutanos contribuem para nutrição e adesão de microrganismos (Gonçalves, 2014).

#### 3.1.4.2 *Fatores mecânicos*

Uma higiene bucal inadequada e/ou ausência de remoção mecânica da placa dental predispõe a colonização por bactérias aeróbias. A placa dental atua como um reservatório, facilitando a colonização por micro-organismos produtores de enzimas que são capazes de alterar e influenciar diretamente na saúde bucal e sistêmica (Silveira, 2010).

### 3.2 BIOFILME ORAL

#### 3.2.1 **Adesão inicial**

Bactérias desenvolvem um fenômeno conhecido como “quorum sensing”, que ao formarem uma comunidade de microrganismos, as mesmas passam a viver em proximidade com bactérias de mesmas ou diferentes espécies (NADELL et al., 2008). Este fenômeno baseia-se no fato de que microrganismos do biofilme utilizam secreção de compostos metabólicos que agem como sinais de comunicação entre os membros do biofilme (Kiran et al., 2008).

Inicialmente, o “quorum sensing” foi estudado e descrito apenas em bactérias Gram negativas, porém, atualmente, afirma-se que bactérias Gram positivas também já possuem esta capacidade, como por exemplo, *Staphylococcus aureus* (Antunes et al., 2010)

De acordo com estudos, o “quorum sensing” permite que as bactérias tenham rápida adaptação a alterações ambientais (Otto, 2004). Além disto, possibilita que as

populações presentes no biofilme consigam distinguir self de nonself, ou seja, permite que sintam a densidade populacional de bactérias da mesma espécie dentro de um biofilme que pode ser constituído por mais de um tipo de microrganismo (Novick et al., 2008). Este mecanismo faz com que os microrganismos consigam gerir o metabolismo utilizando seus recursos de forma eficiente e permitindo uma resposta rápida ao estímulo de antimicrobianos, por exemplo (Jayaraman et al., 2008).

### **3.2.2 O sistema imune e a resistência promovida pelo biofilme**

O aumento da resistência à resposta imune do hospedeiro está ligado a estrutura dos biofilmes. Estudos descrevem que um biofilme heterogêneo de *Staphylococcus epidermidis* é mais resistente ao ataque pelo sistema imunológico (Cerca et al., 2011). Esta resistência tem sido associada à heterogeneidade do biofilme e também à matriz do mesmo (Vuong et al., 2004). A mesma resistência cabe a biofilmes de *Staphylococcus aureus* (Leid et al., 2002).

Em casos de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e fibrose cística, também é observada influência do sistema imune na formação de biofilmes. Nestas doenças, onde ocorrem alterações estruturais no pulmão do hospedeiro, há favorecimento de formação de biofilme de microrganismos como *Pseudomonas aeruginosa* (Jesaitis et al., 2003). A produção de alginato em biofilmes *Pseudomonas aeruginosa* confere maior importância na resistência do biofilme ao sistema imune do que para a própria formação (Leid et al., 2005).

### **3.2.3 Biofilmes nosocomiais**

A presença de biofilme também têm influência sob o início e progressão da pneumonia nosocomial devido a aspiração de bactérias do biofilme para o aparelho respiratório (Paju et al., 2007).

Na pneumonia nosocomial são isolados microrganismos normalmente associados à cavidade oral como bactérias entéricas Gram negativas, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* (Zeitoun et al., 2001).

### 3.3 VENTILAÇÃO MECÂNICA

O sistema de ventilação mecânica consiste em um método de tratamento para pacientes com insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada. Este suporte atua na manutenção das trocas gasosas realizando correção de hipoxemia e acidose respiratória, evita o trabalho intenso da musculatura respiratória que está elevada em situações de alta demanda metabólica, prevenindo ou reparando a fadiga desta musculatura, diminui o consumo de oxigênio oferecendo conforto respiratório, e permite aplicação de terapêuticas específicas (Carvalho, 2007).

#### 3.3.1 Princípios

O princípio da ventilação mecânica se faz da utilização de aparelho que insuflam as vias respiratórias com volumes de ar. Devido a um gradiente de pressão entre as vias superiores e o alvéolo, o movimento do gás para dentro dos pulmões é obtido. Com ventilação por pressão negativa, ocorre diminuição da pressão alveolar e com pressão positiva, aumento da pressão da via aérea proximal. Em aplicações clínicas, aspectos relacionados à ventilação mecânica com pressão positiva são mais utilizados. Neste modelo, a concentração necessária de O<sub>2</sub> é controlada para obter-se uma pressão parcial adequada de oxigênio no sangue arterial – PaO<sub>2</sub>. Controla-se ainda, a velocidade com que o ar será administrado no fluxo inspiratório e defini-se a forma da onda de fluxo (descendente, constante, ascendente ou sinusoidal) (Carvalho, 2007).

### 3.3.2 Indicações

A ventilação mecânica é aplicada em situações clínicas em que o paciente desenvolve insuficiência respiratória, sendo, desta forma, incapaz de manter valores adequados de O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> sanguíneos, determinando um gradiente alvéolo-arterial de O<sub>2</sub> e outros indicadores da eficiência das trocas gasosas alterados (Carvalho, 2007).

### 3.3.3 Pneumonia nosocomial

A pneumonia é uma infecção aguda dos pulmões, que pode apresentar alterações respiratórias e sintomas não-específicos (Amaral, 2009). Possui esta classificação devido ao aparecimento de infiltrado pulmonar - há evidência comprovando que este infiltrado é de origem infecciosa, que incluem além dos sintomas externos, um conjunto de avaliações clínicas como expectoração purulenta, leucocitose e diminuição da oxigenação (Neto, 2017).

Dentre as manifestações sistêmicas decorrentes de infecção bucal, a que mais se têm registros na literatura é a pneumonia nosocomial. Neste grupo, a infecção se inicia com uma infiltração bacteriana no trato respiratório inferior, concomitantemente com uma falha no mecanismo de defesa do organismo, ocasionando predomínio de bastonetes gram-negativos. Esta infiltração pode ocorrer por aspiração de secreções orofaríngeas, por inalação de aerossóis contaminados ou por disseminação sanguínea de um foco à distância (Morais et al., 2006).

Dentre as classificações de pneumonia, para ser denominada nosocomial, deve-se, necessariamente, ocorrer em mais de 48 horas após a admissão hospitalar ou dentro de um período que seja compatível com uma possível incubação de um microrganismo adquirido no hospital após a alta (Neto, 2017).

#### 3.3.3.1 *Patogenia da pneumonia nosocomial e importância do microambiente oral*



A pneumonia nosocomial é considerada a segunda infecção hospitalar mais comum e a causa mais comum de morte entre as infecções adquiridas neste ambiente. Nas UTIs, o número elevado de pneumonias é, de fato, referente aos casos associados à ventilação mecânica, e as taxas de mortalidade dessas infecções variam de 24% a 76% dos casos, principalmente quando a pneumonia está associada a *Pseudomonas* spp. ou *Acinetobacter* spp. Além disto, ao analisar como um todo, observa-se que pacientes sob ventilação mecânica internados em UTI apresentam um risco 2-10 vezes maior de morte que pacientes sem ventilação, o que evidencia mais um fato importante na prevenção da pneumonia nosocomial por meio de higienização oral (Amaral, 2009).

Alguns fatores atuam como uma barreira de defesa ao ataque de bactérias, como enzimas salivares e imunoglobulinas; contudo, fatores como tabagismo, alcoolismo, uso exacerbado de antibióticos, permanência imprudente em ambiente hospitalar, estado nutricional e higiene bucal precária – podem influenciar no aumento ou diminuição da flora microbiana oral, facilitando o estabelecimento do biofilme (El-Solh et al., 2004). À medida em que o biofilme se estabelece, mais difícil se torna a erradicação dos patógenos, devido à proteção que o mesmo propicia às bactérias, tornando-as mais resistentes (Scannapieco, 2006).

Na literatura existem evidências de que a colonização microbiana da orofaringe e da placa dental estão concomitantemente relacionadas à ocorrência de pneumonia associada à ventilação mecânica (Munro, 2004). Quando a condição do paciente se agrava e é necessário suporte de ventilação mecânica, este recurso pode levar o paciente ao risco de microaspiração de patógenos até o trato respiratório inferior (Cutler, 2005). Isto acontece devido ao tubo orotraqueal possuir uma superfície inerte na qual bactérias podem se aderir, colonizar e crescer, formando o biofilme (Raghavendran, 2000).

Na microbiota oral de um adulto saudável, há predomínio de *Streptococcus viridans*, porém, pacientes em estado crítico de saúde têm uma flora sobressalente de microrganismos Gram-negativos, podendo constituir-se de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus hemolyticus*, *Acinetobacter baumannii*, *Haemophilus influenza* e *Pseudomonas aeruginosa*, resultando em uma flora mais agressiva. Nos

casos em que ocorre predomínio destes microrganismos na microbiota oral devido à internação em Unidade de Terapia Intensiva, com auxílio de ventilação mecânica, o percentual total destas bactérias pode chegar a 70% no biofilme dental, 63% na língua e 73% no tubo do respirador artificial. Ao analisar a situação como um todo, verifica-se que a presença de um número maior de cepas resistentes, como a de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, após 72h de intubação, é um fator extremamente preocupante que leva a maiores cuidados em relação à higiene bucal destes pacientes (Pace, 2008).

Pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva estão expostos a fatores como diminuição da limpeza natural da boca por carência de estímulo, ressecamento de mucosa, acúmulo de resíduos alimentares. Com isto, a higiene oral que já é normalmente precária, concomitantemente à redução do fluxo salivar pelo uso de alguns medicamentos, ocorre uma influência direta no aumento do biofilme e, conseqüentemente favorece a colonização oral por patógenos respiratórios (Morais et al. 2007).

A porta de entrada de microrganismos no trato respiratório inferior, nos casos de pacientes intubados, consiste na aspiração de secreção que se acumula acima do balonete do tubo. A presença de bactérias neste tubo, e conseqüente formação de biofilme dentro do mesmo, também implica para que ocorra inoculação de microrganismos nos pulmões, seja por aspiração traqueal ou broncoscopia. (Scannapieco et al. 2003).

No caso das pneumonias nosocomiais, a colonização da orofaringe por microrganismos em pacientes intubados ocorre em 4-72h da entrada do paciente na Unidade de Terapia Intensiva (El-Solh et al. 2004). Se o paciente internado necessitar do auxílio da ventilação mecânica, a presença do tubo orotraqueal impossibilita o fechamento da boca, propiciando ressecamento oral e conseqüentemente aumentando o contato da mucosa oral com o ambiente externo, favorecendo a colonização do biofilme (Morais et al. 2007).

Estudos *in vitro* realizados nas décadas de 70 e 80 já demonstravam que *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* possuem melhor aderência às células epiteliais de pacientes hospitalizados do que aqueles não hospitalizados (Oliveira et al. 2007; Kollef et al. 1997).

### 3.4 INFLUÊNCIA DO BIOFILME DENTÁRIO NA PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA

Estudos vinculam a colonização por microrganismos na orofaringe e da placa dental à pneumonia associada à ventilação mecânica. Em pacientes internados, é normal que os mesmos apresentem aspiração de secreção de orofaringe em algum momento durante o sono, e esse número aumenta consideravelmente quando se trata do grupo de pacientes que apresentam depressão do nível de consciência (Munro et al. 2004; Morais et al. 2007).

Devido a redução do nível de consciência e o uso de tubo orotraqueal, apresenta-se o risco de microaspiração de patógenos até o trato respiratório inferior (Paju et al. 2007). O tubo orotraqueal possui uma superfície inerte na qual proporciona facilidade para adesão de bactérias, contribuindo para crescimento, colonização e por conseqüência a formação do biofilme, podendo posteriormente o mesmo ser broncoaspirado (Raghavendran et al. 2007). Levando em consideração a realidade das Unidades de Terapia Intensiva, observa-se que todos os indivíduos deste grupo podem, além de uma condição sistêmica pré-existente, possuir periodontopatias que podem influenciar e agravar o quadro de pneumonia nosocomial (Paju et al. 2007).

Estudos mostram que infecções anaeróbias pulmonares graves podem ocorrer por meio da aspiração de secreção salivar, principalmente em pacientes que possuem doença periodontal; entretanto, recentemente a colonização por bactérias orais e dentais têm sido envolta como a principal causa de Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (Paju et al. 2007).

Frequentemente são identificadas bactérias anaeróbias colonizando trato respiratório inferior nos pacientes submetidos à ventilação mecânica (Richards et al. 1999). A análise de amostras bacterianas do dorso da língua e de lavado traqueobrônquico demonstrou ampla diversidade de bactérias na boca e no pulmão, sugerindo-se que o dorso da língua atue como reservatório de bactérias patogênicas para o trato respiratório inferior envolvidas na PAVM (Bahrani-Mougeot et al. 2007; Brennan et al. 2004). Para dar fundamento ao estudo, foram coletadas amostras da

placa dental de pacientes com PAVM, e concluiu-se que os isolados de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp* e espécies entéricas podem ser indistinguíveis dos isolados que foram coletados do fluido broncoalveolar (Heo et al., 2004).

### 3.6 HIGIENE ORAL E CONTROLE DE BIOFILME ORAL

A microbiota bucal têm sua composição bacteriana avaliada em mais de quinhentas espécies diferentes, variando qualitativamente ou quantitativamente sua distribuição, dependendo do sítio de colonização e em função de condições precárias de higiene bucal (Nicolas; Lavoie, 2011). Dentre as espécies, estudos mostram que especialmente espécies do grupo mutans, encontradas tanto em mucosas quanto em dentes, são mais sensíveis à ação de clorexidina, que é atualmente o antisséptico mais eficaz para inibir a formação do biofilme dentário (Jones, 2000).

A pneumonia nosocomial é uma infecção frequente nas UTIs e os principais fatores etiológicos desta infecção incluem microorganismos colonizadores e oportunistas da cavidade oral. Estratégias de higiene bucal, com o uso de antissépticos orais, como a clorexidina, têm sido diversificadamente estudado, e busca-se analisar como os mesmos influenciam no desenvolvimento de pneumonias nosocomiais e como a frequência destes quadros pode ser controlada de maneira eficaz modulando a microbiota oral (Amaral, 2009).

## 4 OBJETIVO

### 4.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste trabalho foi buscar, através da literatura, quais microrganismos estão mais presentes nos biofilmes oral e endotraqueal de pacientes intubados em Unidade de Terapia Intensiva, a importância do microambiente oral e a relação entre a presença destes microrganismos e a incidência de pneumonia nosocomial. Além disto, levantar estratégias de prevenção da pneumonia nosocomial, em pacientes intubados pelos profissionais da saúde à partir dos fatores de risco encontrados.

#### 4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Conceituar o ecossistema da cavidade oral incluindo higienização, formação e controle de biofilme oral;
- Traçar um perfil dos principais microrganismos presentes na microbiota oral dos pacientes intubados;
- Analisar se a formação de biofilme oral têm correlação em casos de pneumonia nosocomial, e se protocolos de higienização oral diminui as incidências;
- Comparar artigos, analisar resultados e elaborar conclusão.

### 5 METODOLOGIA

#### 5.1 TIPO DE ESTUDO

Este é um estudo de revisão de literatura que tem como objetivo agregar resultados obtidos de informações científicas já publicadas, analisando e desenvolvendo maiores explicações sobre a relação da formação de um biofilme oral com a pneumonia nosocomial em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva, e qual a influência da implantação de um protocolo de higienização oral ministrados pela equipe de saúde interna dos hospitais.

Este recurso pode criar uma forte base de conhecimentos, capaz de guiar a prática profissional e identificar a necessidade de novas pesquisas (Mancini, 2007).

## 5.2 BUSCA BIBLIOGRÁFICA

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados bibliográficas – Periódicos Capes (plataforma que inclui PubMed, Google Acadêmico e EBSCO), LILACS e scihub, por meio dos seguintes descritores combinados: Unidade de Terapia Intensiva; Pneumonia Nosocomial; Odontologia hospitalar, Biofilme; Intubação orotraqueal. Ao finalizar as pesquisas, referências duplicadas foram excluídas.

### 5.2.1 Limite de tempo

Foram selecionados artigos publicados entre 1997 e 2017.

### 5.2.2 Idiomas

Foram selecionados artigos descritos em português e inglês.

## 5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Para a inclusão dos artigos, foram empregados critérios nos quais os objetivos incluíssem a prevalência do desfecho e/ ou os fatores associados, com metodologia claramente descrita, com população alvo de pacientes intubados em UTIs, publicados em periódicos com textos disponíveis na íntegra.

Foram incluídos no presente estudo apenas artigos com dados referentes higienização oral em UTI e à análise da relação entre a presença de microrganismos no biofilme oral e a pneumonia nosocomial em pacientes intubados. Os artigos que não abordavam essa relação foram excluídos.

## **6 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **6.1 ARTIGOS SELECIONADOS**

A busca inicial retornou 3.090 artigos que foram analisados de acordo com o seu título e abstract, sendo excluídos 2.905 artigos, pois, apesar de muitos relatarem a prevalência de microrganismos na microbiota oral do paciente intubado, não tinham como desfecho a pneumonia nosocomial, logo, não se encaixavam nos critérios de inclusão deste estudo. Os 65 artigos restantes foram analisados utilizando-se os websites Periódicos Capes, LILACS e scihub.cc para leitura integral. Após consultar bases de dados e aplicar estratégias de busca, identificaram-se estudos que apresentavam duplicidade entre bases, e foram lidos os resumos restantes. Entre os 65 artigos, 10 não foram analisados por falta de acesso ao seu conteúdo na íntegra. Os resumos considerados suficientes eram obtidas as versões integrais para elegibilidade e inclusão no estudo. Alguns estudos não possuíam resumos suficientemente claros para estabelecer se o mesmo deveria ser incluído e então, foi realizada leitura na íntegra para validá-lo ou não. Após a leitura integral dos 55 artigos, 28 deles foram utilizados na presente revisão, pois se encaixaram nos critérios de inclusão do estudo. Os estudos selecionados foram publicados entre os anos de 1997 e 2018.

## 6.2 MICRORGANISMOS NO BIOFILME ORAL DE PACIENTES EM UTI

As análises foram feitas em pacientes de todas as idades, internados em Unidade de Terapia Intensiva e que precisaram de auxílio de ventilação mecânica. Os resultados sugerem que a colonização por patógenos respiratórios no biofilme oral destes pacientes pode atuar como um reservatório para microrganismos que estão comprovadamente associados à pneumonia nosocomial.

A maioria dos estudos relataram as mesmas cepas de bactérias mais frequentemente encontradas no aspirado traqueal dos pacientes internados em UTIs, apresentando apenas uma pequena margem de variação na porcentagem relatada em alguns deles. Na maioria deles, foram relatadas a prevalência de *Staphylococcus pneumoniae* com variação de 23,3% a 29,8% dos achados laboratoriais em biofilmes orais e tubos orotraqueais; seguido de *Pseudomonas aeruginosa* 20% a 27%, *Staphylococcus aureus* 13,4% a 15,6%, *Klebsiella pneumoniae* 13,3%, *Candida albicans* 6,6%, *Streptococcus alfa-hemolítico* 6,6%, *Staphylococcus spp.* 6,6%,



*Escherichia coli* 3,3%, *Enterobacter cloacae* 3,3%. Em apenas um estudo foi relatado a colonização em biofilme oral por *Acinetobacter calcoaceticus – baumannii* em um paciente, 3,3% no total de pacientes estudados (Oliveira et al., 2007).

Aprofundando o estudo, foi relatado que nos pacientes estudados, a maior porcentagem de bactérias foram encontradas no tubo orotraqueal (73,3%), seguindo por achados no biofilme dental (70%), amostras da língua (63,3%) e 43,33% em todas as áreas simultaneamente (Oliveira et al., 2007).

### 6.3 TAXA DE CRESCIMENTO DAS BACTÉRIAS QUE COMPÕEM OS BIOFILMES

As bactérias que compõem o biofilme oral possuem diferentes taxas de crescimento e isso reflete em um aumento da resistência dos mesmos, dificultando a erradicação completa por antibióticos. Isto acontece devido às bactérias não possuírem uma taxa de crescimento simultânea, resultando em uma heterogeneidade de populações em divergentes fases do ciclo celular. Desta forma, o grupo de bactérias classificadas como “persistentes”, que possuem ritmo metabólico lento, conseguem resistir aos tratamentos com agentes antimicrobianos; pois, se todas se desenvolvessem na mesma taxa de crescimento, haveria equilíbrio no ciclo celular facilitando a ação de um fármaco bactericida (Mah, 2001).

### 6.4 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

Pneumonias nosocomiais são causadas por espécies de bactérias que são conhecidas pela capacidade de formação de biofilme, como citadas no tópico 6.2. Um dos obstáculos apresentados para erradicação dos biofilmes orais é que os estudos de suscetibilidade a antibióticos, realizados em laboratório, são feitos com células em suspensão (células que derivam de linhagens que originalmente não necessitam de adesão ao substrato para proliferação), e não o próprio biofilme; sendo assim, é necessário considerar outros pontos que podem influenciar no processo de análise, como a adsorvidade dos biofilmes e a natureza mista destas

estruturas (citado no tópico 6.3), onde não existe apenas uma única estirpe de bactérias. Isto mostra que o tratamento destas pneumonias nosocomiais com antibioticoterapia, baseado apenas em resultados com células suspensas, apresenta dificuldade na erradicação completa do biofilme, podendo resultar em um quadro de infecção recorrente (Henriques et al., 2013).

Quanto mais o biofilme amadurece, mais heterogêneo ele se torna promovendo impacto diretamente em sua virulência; em relação a isto, estudos mostram que está diretamente relacionado com a resistência a antibióticos e descreve-se também que o aumento da resistência a múltiplos antibióticos quando se trata de biofilme, a patologia é mais grave.

Como dito anteriormente, bactérias em suspensão se comportam de maneira diferente, e com isso, estudos comprovam que a taxa de mortalidade destas bactérias é menor do que quando se trata de uma análise do próprio biofilme que apresenta taxas mais elevadas de resistência a múltiplos antibióticos (Henriques et al., 2013).

Estudos mais antigos relatam que a estrutura tridimensional dos biofilmes, que possuem matriz extracelular, atua como uma barreira impedindo a penetração dos antibióticos e resultando no aumento da resistência; entretanto, estudos mais atuais mostram que esta barreira do biofilme apenas contribui para uma porcentagem dos casos relacionados à resistência bacteriana.

## 6.5 O PAPEL DA ESTRUTURA DOS BIOFILMES NA PERSISTÊNCIA DA INFECÇÃO

Como foi referido no tópico anterior, a matriz extracelular dos biofilmes possui um papel importante na fisiologia destas estruturas. A condição ambiental influencia nos compostos que estão presente nesta matriz, variando frequentemente. Dentre estes compostos, estão presentes: polissacarídeos, lipídeos, ácidos nucleicos e proteínas; esta última, de extrema importância, pois estudos descrevem que sua presença pode resultar na alteração da atividade antimicrobiana de alguns

antibióticos e, devido a isto, a composição da matriz acaba potenciando a resistência das bactérias que compõem o biofilme (Branda, 2005; Gilbert, 1997).

Alguns estudos mostram que a matriz extracelular possui um papel importante em relação a presença de material genético na sua composição, pois com a proximidade das bactérias que compõem a estrutura do biofilme, pode ocorrer aquisição de um novo material genético entre as estirpes.

Um exemplo de biofilme difícil de tratar e com grande porcentagem de infecção persistente é o biofilme causado por *Pseudomonas aeruginosa*. Por ser uma bactéria que segrega pigmento ciânico como fator de virulência, age eliminando espécies semelhantes a fim de favorecer o crescimento somente das bactérias que já estão a produzi-lo, como forma de anular a concorrência e evitar utilização dos nutrientes. Além disto, produzem e secretam ramnolipídeos, composto utilizado para o “quorum sensing”, que faz com que sejam eficazes na colonização de tubos orotraqueais e cateteres venosos, dando início ao curso de uma infecção (Nadell, 2008; Kiran, 2008; Antunes, 2010).

Muitos autores relatam que a cada dia os microrganismos desenvolvem mecanismos eficazes para colonização de dispositivos médicos que são freqüentes no dia a dia na rotina de intervenções hospitalares, e que desta forma, o melhor protocolo para controle de infecções nosocomiais causadas por biofilme é atuar controlando a fonte de infecção, interrompendo procedimentos invasivos, de modo a evitar contaminações secundárias.

## 6.6 PREVALÊNCIA DE INFEÇÕES NOSOCOMIAIS DERIVADAS DE BIOFILMES A NÍVEL MUNDIAL

Estima-se que grande fração dos casos de infecções nosocomiais têm como causador os biofilmes. Nos Estados Unidos, grande parte destas infecções, cerca de 60%, são causadas por dispositivos médicos ou implantes cirúrgicos, como válvulas cardíacas, cateteres urinários, entre outros (Guggenbichler, 2008).

De acordo com dados da OMS (Organização Mundial da Saúde), existem mais de 1,4 milhões de pessoas doentes com infecções nosocomiais, sendo que

este número chega a ser até quatro vezes maior em hospitais de países em desenvolvimento (Who – World Health Organization); destas infecções, 12% são resultados de pneumonia e 11% bacteremias (dados de 2007) (Klevens, 2002). No total, a mortalidade associada a pneumonia nosocomial estima-se em cerca de 25%.

O Hospital Universitário de Coimbra realizou um estudo onde sugeriu-se que a forma de funcionamento do hospital, em relação às taxas de ocupação de enfermarias, internamento e UTIs serem altas, e os médicos e enfermeiros terem alta rotatividade nestes lugares, poderia estar acarretando no aumento da transmissão de infecções; este estudo também relata que *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) foram as bactérias mais repetidamente isoladas em culturas, e mesmo após o fechamento do quadro clínico da infecção, a observação de culturas positivas foi, de acordo com a interpretação dos autores, um indício de passagem de colonização em vários doentes; entretanto, este estudo não correlacionou a infecção com formação de biofilmes.

MRSA é a estirpe que mais representa preocupação aos profissionais da saúde, visto que apresenta uma redução considerável de alternativas terapêuticas. O complexo clonal das mesmas já foi detectado em muitos países e têm como resultado a capacidade de colonizar mucosas da pele, aumentando o nível de disseminação. Um estudo analisou que os membros do complexo clonal de MRSA possuíam, *in vitro*, uma capacidade de 3 à 4 vezes maior de formar biofilmes em infecções nosocomiais, e o fato destas apresentarem maior virulência demonstra correlação à sua capacidade de persistência e a dificuldade de tratamento em decorrência às limitações provocadas pela permeabilidade da matriz de polímeros que envolve as estirpes que compõem o biofilme (Smith, 2008; Otto, 2008).

Embora hoje exista um número considerável de estudos sobre a capacidade de microrganismos produzirem biofilme, a relação direta entre doenças nosocomiais e biofilme ainda não é estudada frequentemente (Amaral, 2009); a maioria deles refere-se a prevalência geral das infecções nosocomiais, porém, nem todos relatam a porcentagem destas infecções que estão de fato relacionadas ao crescimento de biofilme, sendo um assunto pouco esclarecido (Goossens, 2005). Atualmente, pode-se apenas especular sobre as possíveis causas de infecções por biofilmes, tendo

como parâmetro o agente causador da infecção e levando em consideração sua capacidade de formar biofilmes (Donlan, 2002).

### 6.7 PREVENÇÃO DA PNEUMONIA NOSOCOMIAL NO AUXÍLIO DA VENTILAÇÃO MECÂNICA: IMPORTÂNCIA DA HIGIENE ORAL E DO CONTROLE DO BIOFILME ORAL

Devido à higiene bucal de pacientes internados em UTIs ser deficiente, a colonização bacteriana aumenta proporcionalmente ao tempo de internação, aumentando consideravelmente a patogenicidade do biofilme formado. No caso de pacientes intubados, que necessitam de auxílio de ventilação mecânica, alguns fatores influenciam na colonização patogênica devido à barreira antibacteriana estar afetada com o ressecamento da mucosa oral, diminuição do fluxo salivar e por lesões causadas pelo uso do tubo orotraqueal.

Para realização de higienização bucal em pacientes internados em UTIs, a clorexidina tem maior atividade contra bactérias Gram positivas quando comparadas a Gram negativas, e apresenta efetividade após cinco horas de aplicação, mostrando ser um excelente bactericida. Não obstante, apresenta eficácia contra algumas espécies de fungos e leveduras, incluindo a *Candida*, se apresentando entre os maiores agentes de infecções hospitalares.

A clorexidina pode ser usada em diversas concentrações, sendo as mais usadas a 0,12%, 0,2% e 2% (Hortense, 2010); porém, são necessários mais estudos avaliando a melhor concentração e forma de apresentação do mesmo. Concomitantemente, é de suma importância que haja um protocolo referente a frequência de higiene que os pacientes em UTIs devem receber por um dia, podendo assim, avaliar o protocolo mais eficiente de prevenção de complicações decorrentes da microbiota oral.

Dentro desta rotina, uma abordagem que deve ser adotada também para controle de infecção é o controle do uso de dispositivos médicos hospitalares a fim de evitar que seja a fonte principal de infecção, uma vez que o tratamento nem sempre é eficaz e deve-se seguir o protocolo de terapêuticas antimicrobianas, realizando profilaxia com os antibióticos e uso de dosagem correta a fim de evitar

infecção recorrente e/ou resistência bacteriana. A cada dia a tecnologia médica avança e surgem novos dispositivos médicos capazes de resistir à colonização microbiana e isto será um fator importante no protocolo de prevenção e tratamento de infecções nosocomiais.

De acordo com os fatores de risco e estratégias de prevenção levantadas, foi criado um quadro elucidativo, que auxilia os profissionais a prevenir as PAVM. Os dados do quadro abaixo estão de acordo com as estratégias de prevenção preconizadas pelas seguintes organizações: Centers for Disease Control and Prevention (CDC) e Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC).

**Quadro** – Fatores de risco e estratégias de prevenção para PAVM em pacientes intubados, segundo a literatura pesquisada.

<b>Fatores de risco para PAVM</b>	<b>Estratégias de prevenção</b>
Aspiração do conteúdo orofaríngeo presente do tubo e cavidades oral e nasal.	-uso de sonda de aspiração descartável e individual; -uso de sistema de aspiração fechado; -correta esterilização dos equipamentos; -treinamento da equipe; -correta lavagem das mãos.
Secreção alojada entre traquéia e tubo.	-uso de camas cinéticas; -fisioterapia respiratória.
Disseminação hematogênica.	-atenção às manifestações clínicas precoce;
Alteração da flora bucal e má higiene oral.	-higiene oral eficaz; -treinamento da equipe; -ventilação mecânica não invasiva.

Transmissão cruzada.	-correta lavagem das mãos; -uso de equipamentos de proteção individual; -treinamento da equipe; -correta esterilização dos equipamentos; -uso de sistema de aspiração fechado.
Co-morbidades (doenças pulmonares, imunidade baixa e etc.).	-fisioterapia respiratória; -vacina antipneumocócica.
Uso excessivo de antimicrobianos.	-administração apropriada de antibióticos.

### 6.7.1 Importância de terapêuticas antimicrobianas na prevenção do biofilme e pneumonia nosocomial

A terapêutica antimicrobiana tem como objetivo reduzir a utilização de antibióticos levemente. A utilização destes, implica em ter conhecimento sobre quais agentes antimicrobianos são mais eficientes em diversas situações, e também saber quais destes possuem maior potencial e eficácia no tratamento de infecções causadas por biofilmes. Neste processo, não envolve somente a melhor escolha do antibiótico a ser utilizado, mas também a melhor concentração e período correto de tratamento.

Para aferir a resistência dos biofilmes, não é adequado analisar a concentração inibitória mínima nos ensaio de resistência antimicrobiana. Estudos recentes relatam que a utilização de azitromicina em concentrações abaixo do necessário para ação bactericida, impedindo a erradicação completa da infecção, resulta em seleção de bactéria com fenótipos resistentes que prevalecem e acabam sendo a maior fonte de infecção. Foram analisados também os efeitos de concentrações de fluoroquinolonas para impedir formação de biofilme de *Staphylococcus epidermidis*, concluindo que concentrações subótimas da mesma possuem resultados positivos como profilaxia; entretanto, esses efeitos podem

aumentar a pressão seletiva para expansão de clones de bactérias resistentes ao antibiótico utilizado (Cerca, 2007; Sillankorva, 2004).

Esta medida de terapêutica antimicrobiana se faz cada vez mais necessária visto que há um expectável aumento de pacientes internados em hospitais e UTIs. É preciso que haja conscientização dos profissionais da saúde no tratamento destas infecções, principalmente em relação ao uso abusivo de antibióticos, relatado hoje, como o principal responsável pelo aumento exacerbado de microrganismos resistentes.

### **6.7.2 Importância do cirurgião dentista na Unidade de Terapia Intensiva**

De acordo com as evidências científicas que respaldam o papel nocivo das infecções orais para a integridade dos pacientes em UTI, os profissionais dentistas passam a ter seu espaço, concomitantemente a outros integrantes das equipes de saúde, especialmente no controle das infecções e promoção de conforto aos pacientes. A falta de tratamento dentário aumenta a possibilidade de infecções e sepse, podendo levar ao quadro de pneumonia nosocomial. Nas últimas décadas, o cuidado com a saúde bucal precisou deixar de ser uma simples preocupação estética e se tornou um fator determinante na saúde e qualidade de vida do indivíduo.

As infecções se tornaram um desafio no ambiente hospitalar, tendo uma manifestação em grande escala nos pacientes internados, principalmente nos que necessitam de auxílio à ventilação mecânica. Diante disto, é necessário ampliar a discussão não somente sobre o risco que a cavidade bucal representa nas infecções, como também da importância do cirurgião dentista na rotina de cuidados bucais em ambiente hospitalar.

## **7 CONSIDERAÇÕES FINAIS**



A alta incidência de variados fatores de risco associados à PAVM faz com que a longevidade da população fique cada vez mais reduzida em vista de complicações nas infecções respiratórias, aumento da taxa de permanência e letalidade hospitalar. O protocolo de medidas preventivas à infecção pulmonar secundária a intubação orotraqueal e ventilação mecânica são importantes, e a criação de protocolos de higienização oral se faz necessária; assim como é de extrema importância a conscientização dos profissionais envolvidos em cada tipo de prevenção.

A consequência desta resistência dos biofilmes aos fármacos antimicrobianos apresenta um desafio para o futuro próximo. Sabe-se que novos estudos sobre terapias antimicrobianas são necessários, novas terapias necessitam encontradas, tais como uma possível utilização das superfícies médicas cobertas com compostos que agem inibindo formação de biofilme, utilização de vírus específicos contra bactérias com ação inibidora de biofilme. De acordo com o surgimento de novas estratégias, maiores as chances de uma redução significativa dos casos de pneumonias nosocomiais por biofilme.

Estudos específicos, programas de controle e prevenção de infecção hospitalar, rotina de cuidados higiênicos diários e cuidado ao paciente, devem ser constantemente realizados com o intuito de melhorar a qualidade da assistência de médicos, dentistas, enfermeiros e toda equipe multidisciplinar que é envolvida no tratamento destes pacientes.

No ano de 2013, o Departamento de Odontologia da AMIB lançou a campanha “Na UTI, lembre-se da boca”. Existe a Lei 2776/08 que torna obrigatória a presença de dentistas em todas as Unidades de Terapia Intensiva, assim como em clínicas e hospitais públicos e privados. Porém, mesmo que tenha sido aprovada pelo senado, nem todos os estabelecimentos aderiram à nova Lei; fazendo com que em março/2018 fosse dado um decreto com o prazo de 120 dias para adequação.

## **8 CONCLUSÃO**

Todas as medidas preventivas apresentadas neste estudo podem ser realizadas de maneira frequente e eficaz pela equipe de enfermagem e quando necessário o apoio da equipe multidisciplinar, com o objetivo de promover o bem estar e diminuir significativamente os fatores de risco e a incidência de PAVM, patologia que leva um grande número de pacientes a óbito anualmente no Brasil e no mundo.

## 9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Brunetti, M. C. Periodontia Médica: uma abordagem integrada. São Paulo: Senac, 2004. 633p.
- Toledo, B. E. C.; Rossa Júnior, C. Influências das condições sistêmicas sobre as doenças periodontais. In: SANT'ANA, A. C. P. et al. Atualização em Periodontia e Implantodontia. São Paulo: Artes Médicas Ltda, p. 31-55., 1999.
- Potter, Patrícia A.; Perry, Anne G. Grande Tratado de Enfermagem Prática: Clínica e Prática Hospitalar. 3. ed. São Paulo: Santos, 2002.
- Oliveira LCBS, Fischer RG. A doença periodontal como fator de risco para pneumonia nosocomial. **Revista Periodontia**, v. 14, p. 25-9, 2004.
- Scannapieco FA, Ho AW. Potencial association between chronic respiratory disease and periodontal disease: analysis of national health and nutrition examination survey III. *J Periodontol*, v. 72, p. 50-6, jan., 2001.
- Carrilho, C. M. D. de M. Fatores associados ao risco de desenvolvimento de pneumonia hospitalar na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná. Londrina, PR. **Rev. Soc. Bras. Méd. Trop.** v. 32, n.4, jul./ago., 1999.
- Cintra, E. A; Nishide, V. M. e Nunes, W. A et al. Assistência de Enfermagem ao Paciente Gravemente Enfermo. v. 2, São Paulo: Atheneu, 2003.
- Pear, S.; Stoessel, K.; Shoemake, S. et al. Cuidados Bucais são Cuidados Críticos. O papel dos cuidados bucais na prevenção da pneumonia adquirida em hospital. In: Guia de estudo independente; Kimberly-Clark Health Care Education, 2007.
- Tarantino, A. B. Doenças Pulmonares. 5<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- Teixeira, P. J. Z; Hertz, F. T.; Cruz, D. B. et al. Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica: impacto da multirresistência bacteriana na morbidade e mortalidade. **Jornal Brasileiro Pneumologia**. Nov/Dez de 2004.

Morais, T.N.M; Silva, Antonio; AVI, A.L.R.O et al. Importance of Dental Work in Patients under Intensive Care Unit. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**. v. 18, p. 413, out./dez., 2006..

Oliveira, L.C.B.S; Carneiro, P.P.M; Fischer, R.G; Tinoco, E.M.B. A Presença de Patógenos Respiratórios no Biofilme Bucal de Pacientes com Pneumonia Nosocomial. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 19, out./dez., 2007.

Scannapieco FA; Pneumonia in nonambulatory patients. The role of oral bacteria and oral hygiene. J Am Dent Assoc. 2006;137 Suppl:21S-25S. Erratum in: **J Am Dent Assoc.**, v. 139, p. 252, 2008.

Craven, D.E.; Steger, K.A.; Laforce, F.M. Pneumonia: Hospital infections. 4. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, cap. 32, p. 487-513, 1998.

Amaral, S.M; Cortês, A.Q.C; Pires, F.R. Pneumonia nosocomial: importância do microambiente oral. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 35. nov./2009.

Hek G. Systematically searching an reviewing leterature. Nurse researcher. 2000.

Sampaio, R.F; Mancini, M.C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. 2007.

Perissé, A.R.S. Revisões sistemáticas e diretrizes clínicas. Rio de Janeiro: Reichmann e Afonso, 2001.

Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. **J Clin Microbiol**, 2005.

Meurman J. Oral microbiota and cancer. **Journal of Oral Microbiology**, 2010.

Paster, B.J; Bosches, S.K; Galvin, J.L; Ericsson, R.E, Lau C.N; Levanos, V.A, Sahasrabudhe, A; Dewhirst, F.E. Bacterial diversity in human subgingival plaque. **J Bacteriol**, 2001.

Chibebe, P.C; Terreri, M; Ricardo, L.H; Pallos D. Uma visão atual do fluido gengival crevicular como método de diagnóstico periodontal. 2008. Disponível em: <<https://seer.sis.puc-campinas.edu.br/seer/index.php/cienciasmedicas/article/view/754/734>>.

Acesso em: 07 nov, 2018.

Bretas, L.P; Rocha, M.E; Vieira, M.S; Rodrigues, A.C.P. Fluxo Salivar e Capacidade Tamponante da Saliva como Indicadores de Susceptibilidade à Doença Cárie. **Pesq Bras Odontoped Clin Integr**, v. 8, p. 289-293, João Pessoa, set./dez. 2008.

Silveira, I.R; Maia, F.O.M; Gnatta, J.R; Lacerda, R.A; Higiene bucal: prática relevante na prevenção de pneumonia hospitalar em pacientes em estado crítico. **Acta paul. enferm.** v. 23 n 5, São Paulo, out/2010.

Carvalho, C.R.R; Junior, C.T; Franca, S.A; Ventilação mecânica: princípios, análise gráfica e modalidades ventilatórias. **J. bras. pneumol.** v.33, São Paulo, jul/2007.

Neto, R.A.B; Pneumonia Nosocomial. Emergências Clínicas, Faculdade de Medicina USP. São Paulo, jul/2017.

Cutler CJ, Davis N.; Improving oral care in patients receiving mechanical ventilation. **Am J Crit Care.** v.14, p. 389-394, 2005.

Munro CL, Grap MJ.; Oral health and care in the intensive care unit: state of the science. **Am J Crit Care.** v. 13, p. 25-33; discussion 34.

Raghavendran K, Mylotte JM, Scannapieco FA; Nursing home-associated pneumonia, hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: the contribution of dental biofilms and periodontal inflammation. **Periodontol 2000.** v. 44, p. 164-177, 2007.

Pace MA, Watanabe E; Facetto MP, Andrade D.; Staphylococcus spp. na saliva de pacientes com intubação orotraqueal. **Rev Panam Infectol.** v. 10, p. 8-12, 2008.

Morais TM, Silva A, Knobel E, Avi AL, Lia RC.; Pacientes em unidades de terapia intensiva: atuação conjunta dos médicos e dos cirurgiões-dentistas. *Cardiologia e Odontologia - Uma visão integrada.* São Paulo: Santos; p. 249-70, 2010.

Paju S, Scannapieco FA. Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections. *Oral Dis.* v. 13, p. 508-512, 2007.

Bahrani-Mougeot FK, Paster BJ, Coleman S, Barbuto S, Brennan MT, Noll J, et al.; Molecular analysis of oral and respiratory bacterial species associated with ventilator-associated pneumonia. **J Clin Microbiol.** v. 45, p. 1588-93, 2007.

Brennan MT, Bahrani-Mougeot F, Fox PC, Kennedy TP, Hopkins S, Boucher RC, et al.; The role of oral microbial colonization in ventilator-associated pneumonia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* v. 98, p. 665-72, 2004.

Heo SM, Haase EM, Lesse AJ, Gill SR, Scannapieco FA; Genetic relationships between respiratory pathogens isolated from dental plaque and bronchoalveolar lavage fluid from patients in the intensive care unit undergoing mechanical ventilation. **Clin Infect Dis.** v. 47, p. 1562-70, 2008.

Otto M. Quorum-sensing control in Staphylococci -a target for antimicrobial drug therapy? *Fems microbiol let.* v. 241, p. 135-41, 2004.

Nadell CD, Xavier JB, Levin SA. The Evolution of Quorum Sensing in Bacterial Biofilms. *Plos Biology.* v. 6, p. 171-9, 2008.

Kiran MD, Adikesavan NV, Cirioni O, et al.; Discovery of a quorum-sensing inhibitor of drug-resistant staphylococcal infections by structure-based virtual screening. *Mol Pharmacol.* v. 73, p. 1578-86, may/2008.

Antunes LC, Ferreira RB, Buckner MM, et al.; Quorum sensing in bacterial virulence. *Microbiology 2010 August.* v. 156, p. 2271-82.

Novick Rp, Geisinger E. Quorum sensing in staphylococci. *Annu Rev Genet.* v. 42, p. 541-64, 2008.

Jayaraman A, Wood Tk. Bacterial quorum sensing: signals, circuits, and implications for biofilms and disease. **Annu Rev Biomed Eng.** v. 10, p.145-67, 2008.

Cerca F, Andrade F, França A, et al.; Staphylococcus epidermidis biofilms with higher proportions of dormant bacteria induce a lower activation of murine macrophages. **J med microbial.** v. 60, p. 1717-24, 2011.

Vuong C, Kocianova S, Voyich JM, et al.; A crucial role for exopolysaccharide modification in bacterial biofilm formation, immune evasion, and virulence. **J Biol chem.** v. 279, p. 54881-6, dec./2004.

Leid JG, Shirtliff Me, Costerton JW, et al.; Human leukocytes adhere to, penetrate, and respond to Staphylococcus aureus biofilms. *Infect immune.* v. 70, p. 6339-45. nov./2002.

Jesaitis AJ, Franklin MJ, Berglund D, et al.; Compromised host defense on pseudomonas aeruginosa biofilms: characterization of neutrophil and biofilm interactions. **J Immunol.** v. 171, p. 4329-39, oct./2003.

Zuanazzi D, Souto R, Mattos Mba, et al.; Prevalence of potential bacterial respiratory pathogens in the oral cavity of hospitalised individuals. **Arch Oral Biol.** v. 55, p. 21-8, 2010.

Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al.; Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. **Chest.** v. 122, p. 2115-21, dec./2002.

[Oliveira, LCBS](#); [Carneiro, PPM](#); [Fischer, RC](#); [Tinoco, EMB](#). A presença de patógenos respiratórios no biofilme bucal de pacientes com pneumonia nosocomial. **Rev. bras. ter. intensiva** [online]. v.19, p. 428-33, 2007. ISSN 0103-507X.

Mah TF, O'toole GA. Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents. **Trends microbial.** v.9, p. 34-9, jan./2001.

Henriques A, Vasconcelos C, Cerca N. A importância dos biofilmes nas infeções nosocomiais – O estado da arte. **Arq Med.** v.27 n.1, Porto, fev./2013.

Branda SS, Vik S, Friedman L, Kolter R. Biofilms: the matrix revisited. **Trends microbial.** v. 13, p. 20-6, jan./2005.

Gilbert P, Das J, Foley I. Biofilm susceptibility to antimicrobials. **Adv Dent Res.** v. 11, p. 160-7, april/1997.

Nadell CD, Xavier JB, Levin SA. The Evolution of Quorum Sensing in Bacterial Biofilms. **Plos Biology.** v. 6, p. 171-9, 2008.

Kiran MD, Adikesavan NV, Cirioni O, et al. Discovery of a quorum-sensing inhibitor of drug-resistant staphylococcal infections by structure-based virtual screening. **Mol Pharmacol.** v.73, p. 1578-86, may/2008.

Antunes LC, Ferreira RB, Buckner MM, et al. Quorum sensing in bacterial virulence. **Microbiology.** v. 156, p. 2271-82, aug./2010.

Hortense SR, Carvalho ES, Carvalho FS, Silva RPR et al. Uso da clorexidina como agente preventivo e terapêutico na odontologia. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**. v. 22, p. 178-84, mai./ago. 2010.

Cerca N, Oliveir Ar, Azeredo J. Susceptibility of staphylococcus epidermidis planktonic cells and biofilms to the lyticaction of staphylococcus bacteriophage K. *Lett Applmicrobiol.inpress*, 2007.

Sillankorva S, Oliveira R, Vieira M, et al. Bacteriophage f-S1 infection of pseudomonas fluorescens planktonic cells versus biofilms. *Biofouling*. v.20, p. 133-8, 2004.

Guggenbichler Jp, Assadian O, Boeswald M, et al. Incidence and clinical implication of nosocomial infections associated with implantable biomaterials -catheters, ventilator-associated pneumonia, urinary tract infections. *Gms Krankenhhyg interdiszip*. v. 6, doc 18, 2011.

World health Organization (who). Nosocomial infections. 2005.

Klevens Rm, Edwards JR, Richards CI, Jr., et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. **Public health Rep**. v. 122, p. 177-81, mar./2007.

Goossens H. European status of resistance in nosocomial infections. *Chemotherapy*. v. 51, p. 177-81, jul./2005.

Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. **Clin microbiol Rev**. v. 15, p. 167-93, april/2002.

Smith K, Hunter Is. Efficacy os common hospital biocides with biofilms of multi-drug resistant clinical isolates. **J med microbial**. v. 57, p. 966-73, 2008.

Otto M. Staphylococcal biofilms. *Curr top microbiol immunol*. v. 322, p. 207-8, 2008.

Baehni, PC; Takeuchi, Y. Anti-plaque agents in the prevention of biofilm associated oral diseases. *Oral Dis.*, v. 9, p. 23-9, 2003.

Gonçalves, MAP. **Microbiota – implicações na imunidade e no metabolismo**. 2014. 53p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade



Fernando Pessoa, Porto, Portugal, 2014. Disponível em: <[http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4516/1/PPG\\_21951.pdf](http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4516/1/PPG_21951.pdf)>. Acesso em: 10 dez 2018.

Moutsopoulos N, Palmer RJ, Valm A. NIH VideoCast - Demystifying Medicine 2016: The Oral Microbiome Meets Cell Biology and Periodontal Disease [Internet]. The Oral Microbiome Meets Cell Biology and Periodontal Disease, 2016.

Kolenbrander PE, Palmer RJ, Periasamy S, Jakubovics NS. Oral multispecies biofilm development and the key role of cell-cell distance. **Nat Rev Microbiol**. Nature Publishing Group. v. 8, p. 471-80, 2010.