

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
FACULDADE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE

JOÃO PAULO MARINHO DE RESENDE

**Associação entre saúde bucal e pneumonia associada à ventilação  
mecânica: estudo de coorte**

JUIZ DE FORA-MG  
2021

JOÃO PAULO MARINHO DE RESENDE

**Associação entre saúde bucal e pneumonia associada à ventilação mecânica: estudo de coorte**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira.

Orientador: Prof. Dr. Bruno do Valle Pinheiro

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Resende, João Paulo Marinho.

Associação entre saúde bucal e pneumonia associada à ventilação mecânica: estudo de coorte / João Paulo Marinho de Resende. – 2021.

75 f. : il.

Orientador: Bruno do Valle Pinheiro

Coorientadores: Maycon de Moura Reborado, Leda Marília Fonseca Lucinda

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Saúde Brasileira, 2021.

1. Saúde bucal 2. Pneumonia associada à ventilação mecânica 3. Unidade de terapia intensiva. I. Pinheiro, Bruno do Valle, orient. II. Reborado, Maycon de Moura, coorient. III. Lucinda, Leda Marília Fonseca, coorient. IV. Título.

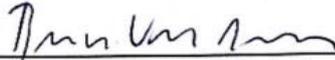
**João Paulo Marinho de Resende**

**Associação entre saúde bucal e pneumonia associada à ventilação  
mecânica: estudo de coorte**

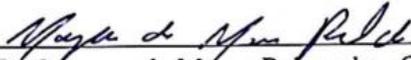
Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Saúde. Área de Concentração: Saúde Brasileira.

Aprovada em 26/10/2021

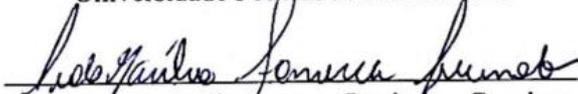
**BANCA EXAMINADORA**



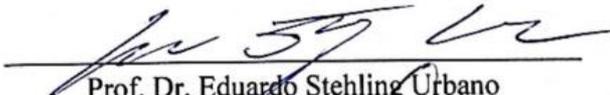
Prof. Dr. Bruno do Valle Pinheiro - Orientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora



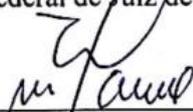
Prof. Dr. Maycon de Moura Reboredo - Coorientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora



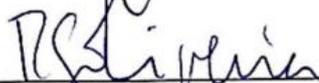
Prof. Dra. Leda Marília Fonseca Lucinda - Coorientadora  
Universidade Federal de Juiz de Fora



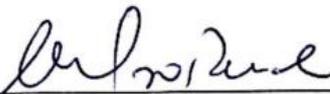
Prof. Dr. Eduardo Stehling Urbano  
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. Dr. Antônio Marcio Resende do Carmo  
Universidade Federal de Juiz de Fora



Prof. Dr. Rodrigo Guerra de Oliveira  
Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora



Prof. Dr. Celso Renato de Souza Resende  
Associação Brasileira de Odontologia

Dedico esta tese ao amor da minha vida, minha esposa Valeska, mulher forte, corajosa, generosa, com uma fortaleza interior inabalável e por isso é e sempre será, para mim, um exemplo e fonte de inspiração na superação de qualquer obstáculo. Obrigado por existir em minha vida.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, que sempre me abençoa e que me renova as forças necessárias para a superação das etapas que se apresentam em nossa vida.

Agradeço a minha esposa Valeska, que me deu o apoio e força para conseguir terminar esta caminhada estando sempre ao meu lado, mostrando seu amor incondicional.

Agradeço em especial ao meu amigo e orientador Prof<sup>o</sup>. Dr. Bruno, que me deu a chance de realizar um sonho muito importante da minha vida profissional e pessoal, sempre com sua presença, paciência e principalmente disponibilidade, que se não fosse desta maneira, com certeza não teria conseguido chegar ao fim desta jornada. Obrigado de coração por todo conhecimento a mim dado, pela confiança depositada, e principalmente pela honra de ter sido orientado por um profissional como você, reconhecido no Brasil e fora dele, pela sua competência.

Agradeço ao Prof<sup>o</sup>. Dr. Maycon, meu co-orientador pelos ensinamentos e apoio no momento certo.

Agradeço a minha co-orientadora Prof<sup>a</sup>. Dra. Leda Marília Fonseca Lucinda, pela criteriosa correção do trabalho.

Agradeço a todos os meus colegas do Núcleo de Pesquisa em Pneumologia e Terapia Intensiva da UFJF, que fizeram parte decisiva desta longa jornada de quatro anos juntos, especialmente nas pessoas do Leandro, Rodrigo e Kitty, minha eterna gratidão e amizade.

Agradeço aos meus irmãos Ângela, José Marcos e Luís Eduardo pelo apoio a mim dispensado durante esta jornada.

Agradeço a todos os membros da banca examinadora que prontamente aceitaram fazer parte deste processo me honrando com suas presenças, observações e conhecimento.

João Paulo Marinho de Resende

“Mesmo quando tudo parece desabar, cabe a mim decidir entre rir ou chorar, ir ou ficar, desistir ou lutar; porque descobri, no caminho incerto da vida, que o mais importante é o decidir”.

(Cora Coralina)

REZENDE, J. P. M. **Associação entre saúde bucal e pneumonia associada à ventilação mecânica: estudo de coorte**. Juiz de Fora, MG: Universidade Federal de Juiz de Fora, 2021.

## RESUMO

Objetivo: Descrever a prevalência de placa dentária e lingual e doenças periodontais em Pacientes Ventilados Mecanicamente (PVM) e a correlação dessas condições com a ocorrência de Pneumonia Associada à Ventilação (PAV). Métodos: Este estudo de coorte prospectivo incluiu pacientes que receberam Ventilação Mecânica (VM) por meio de tubo endotraqueal. Os pacientes foram acompanhados desde o dia 0 (primeiro dia em VM) até o dia 28, alta da UTI ou óbito, o que ocorrer primeiro. As seguintes variáveis de exposição foram coletadas no dia 1 e no dia 7 por dentistas treinados: número de dentes, Índice de Higiene Oral Simplificado (IHO-S), presença de placa na língua e Índice Gengival de Löe (LGI). Resultados: A coorte final foi composta por 55 pacientes, 11 que desenvolveram PAV e 44 que não desenvolveram. No primeiro dia de VM, 23,6% dos pacientes apresentavam doença periodontal e 34,6%, placa lingual. No dia 7, 77,8% dos pacientes no grupo com PAV tinham placa na língua versus 36,7% no grupo sem PAV ( $p = 0,06$ ), e 44,4% no grupo com PAV tinham doença periodontal versus 13,3% no grupo sem PAV ( $p = 0,07$ ). A análise multivariável mostrou que a placa lingual no dia 7, doença periodontal no dia 1 e dia 7 foram independentemente associadas à ocorrência de PAV, após ajustes para idade e SAPS-3. Conclusão: pacientes admitidos na UTI-HU-UFJF e submetidos a VM apresentam elevadas prevalências de placas dental e na língua e de doença periodontal e a presença de placa na língua no sétimo dia de VM e doença periodontal no primeiro e sétimo dia de VM associam-se a maior risco de PAV em pacientes críticos.

**Palavras-chave:** saúde bucal, pneumonia associada à ventilação mecânica, unidade de terapia intensiva.

REZENDE, J. P. M. **Association between oral health and pneumonia associated with mechanical ventilation**: cohort study. Juiz de Fora, MG: Universidade Federal de Juiz de Fora, 2021.

### **ABSTRACT**

**Objective:** To describe the prevalence of dental and tongue plaque, and periodontal diseases in Mechanically Ventilated Patients (MVP), and the correlation of these conditions with the occurrence of Ventilator-Associated Pneumonia (VAP). **Methods:** This prospective cohort study included patients who received Mechanical Ventilation (MV) through an endotracheal tube. Patients were followed from day 0 (the first day under MV) to day 28, ICU discharge or death, whichever happened first. The following exposure variables were collected on day 1 and day 7 by trained dentists: number of teeth, Simplified Oral Hygiene Index (OHI-S), the presence of tongue plaque, and Löe Gingival Index (LGI). **Results:** The final cohort was composed of 55 patients, 11 who developed VAP and 44 who did not. On the first day of MV, 23.6% of the patients presented periodontal disease and 34.6% presented tongue plaque. On day 7, 77.8% of the patients in the VAP group had tongue plaque versus 36.7% in the non-VAP group ( $p=0.06$ ), and 44.4% in the VAP group had periodontal disease versus 13.3% in the non-VAP group ( $p=0.07$ ). The multivariable analysis showed that the tongue plaque on day 7, periodontal disease on day 1 and day 7 were independently associated with the occurrence of VAP, after adjustments for age and SAPS-3. **Conclusion:** patients admitted to the ICU-HU-UFJF and undergoing MV have a high prevalence of dental and tongue plaque and periodontal disease and the presence of tongue plaque on the seventh day of MV and periodontal disease on the first and seventh day of MV are associated increased risk of VAP in critically ill patients.

**Keywords:** oral health, ventilator-associated pneumonia, intensive care unit.

## LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

CPIS	Clinical <i>Pulmonar Infection Score</i>
HU	Hospital Universitário
IHO-S	Índice de Higiene Oral Simplificado
PAV	Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica
MRSA	<i>Methicillin-resistant Staphylococcus</i>
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
UTI	Unidades de Terapia Intensiva
VM	Ventilação Mecânica

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	11
2 REVISÃO DE LITERATURA .....	14
2.1 Definição e epidemiologia da pneumonia associada à ventilação mecânica .....	14
2.2 Fisiopatologia da PAV .....	17
2.3 Formação da placa dental e na língua .....	22
2.4 Doença periodontal .....	24
2.5 Placa dental, placa na língua e doença periodontal e PAV .....	25
3 JUSTIFICATIVA .....	30
4 HIPÓTESES .....	31
5 OBJETIVOS .....	32
6 MÉTODOS .....	33
6.1 Características e local do estudo .....	33
6.2 Pacientes.....	33
6.3 Variáveis.....	34
6.4 Desfechos .....	35
6.5 Análise estatística .....	36
7 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	37
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	38
9 CONCLUSÃO.....	39
10 REFERÊNCIAS .....	40
APÊNDICE A - Association between oral health and ventilator-associated pneumonia: cohort study .....	53
APÊNDICE B - Ficha Clínica Odontológica .....	57
ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HU-UFJF .....	60
ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	74

## 1 INTRODUÇÃO

A ventilação mecânica (VM) é uma das medidas de suporte de vida mais frequentemente empregada nas unidades de terapia intensiva (UTI), sendo fundamental no tratamento de pacientes com formas graves de insuficiência respiratória aguda (ESTEBAN et al., 2013; PEÑUELAS et al., 2020). Apesar de sua importância, a VM pode associar-se a complicações, as quais podem comprometer o prognóstico dos pacientes (AVIGNON et al., 1956). Entre essas complicações, destaca-se a Pneumonia Associada à Ventilação (PAV), que é infecção do parênquima pulmonar que ocorre em pacientes em VM há pelo menos 48 horas (TORRES et al., 2017). A ocorrência de PAV está associada a maior duração da VM e da internação na UTI, fazendo com que o paciente se exponha a outras potenciais complicações (RELLO et al., 2002; APOSTOLOPOULOU et al., 2003; TEJERINA et al., 2006). Pacientes com PAV apresentam elevada mortalidade na UTI, entre 30% a 70%, maior do que aqueles que não desenvolvem essa infecção (AMERICAN THORACIC SOCIETY; INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA, 2005). Entretanto, definir qual a mortalidade atribuída especificamente à PAV não é simples, visto que esses pacientes apresentam outras condições de gravidade que podem justificar o óbito. Alguns estudos especulam que a mortalidade atribuída à PAV esteja entre 4,4% e 13% (BEKAERT et al., 2011; MELSEN et al., 2011; MELSEN et al., 2013). Para que a PAV ocorra, é necessário que bactérias patogênicas alcancem o trato respiratório inferior e o parênquima pulmonar, o que pode ocorrer por quatro vias principais: aspiração de bactérias que colonizam a cavidade oral e a orofaringe; inalação de ar ou aerossóis contaminados durante a VM; disseminação hematogênica a partir de outro foco infeccioso ou extensão direta a partir de um foco infeccioso contíguo (por exemplo, o espaço pleural). Dentre essas vias, a mais importante é a aspiração de patógenos que colonizam a cavidade oral e a orofaringe (CARDENOSA et al., 1999; SAFDAR et al., 2005).

Pacientes criticamente enfermos apresentam maior colonização bacteriana da cavidade oral e orofaringe e mudança no perfil de bactérias aí presentes, passando a haver um predomínio de bacilos Gram-negativos e *Staphylococcus aureus* (NIEDERMAN, 1990; SCANNAPIECO et al., 1992). Alterações nos níveis de imunoglobulina A e aumento no número de receptores para bactérias na mucosa,

alcalinização do pH gástrico, o que permite a chegada de bactérias entéricas até a orofaringe, o uso frequente de antibióticos de largo espectro, que modificam a flora endógena, são os principais fatores determinantes por esse padrão de colonização nos pacientes críticos (BONTEN e WEINSTEIN, 1996; FILIUS et al., 2005).

Como estratégia de redução dessa colonização e, conseqüentemente, de prevenção de PAV, alguns estudos têm preconizado a higienização da cavidade oral com antissépticos (LABEAU et al., 2011; KLOMPAS et al., 2016). Entretanto, os resultados desses estudos são conflitantes. Enquanto alguns mostram a redução da ocorrência de PAV com a aplicação oral de clorexidena (ZAND et al., 2017; BELLISSIMO-RODRIGUES et al., 2014) ou iodopovidona (ZHANG et al., 2017), outros não obtiveram resultados positivos com tais cuidados (KLOMPAS et al., 2014a; HUA et al., 2016). Uma das hipóteses para justificar a inefetividade dos antissépticos orais na prevenção da PAV é a presença de biofilmes bacterianos nas placas dentais, placas na língua e na doença periodontal. Bactérias presentes nesses biofilmes seriam mais resistentes à ação dos antissépticos, mantendo assim a colonização e fonte de patógenos que, uma vez aspirados, poderiam causar a PAV (SILVA PINTO et al., 2021)

A presença de placas dental e na língua e a doença periodontal são fatores de risco para a ocorrência de pneumonia, em função da presença de uma maior população bacteriana (MELO NETO et al., 2013; IWASAKI et al., 2018). Em pacientes em VM, as placas e a presença bacteriana nas regiões acometidas pela doença periodontal pode ser ainda maior, por dificuldade da limpeza oral em função da presença do tubo orotraqueal (SCANNAPIECO et al., 1992; BRENNAN et al., 2004; JONES et al., 2011). Além disso, a manutenção da boca aberta e o uso de medicamentos podem reduzir o fluxo de saliva, que desempenha um importante papel para a saúde bucal devido à suas propriedades lubrificantes, antimicrobianas e tamponantes, e assim contribuir para aumento da colonização bacteriana (MARINO et al., 2017)

Também a flora sobre as placas dental e na língua, bem como na doença periodontal, sofre alterações nos pacientes críticos, com aumento da participação de bactérias mais patogênicas (SANDS et al., 2016; SANDS et al., 2017).

Em função da presença desses biofilmes nas placas dental, nas placas na língua e na doença periodontal, alguns autores recomendam a adição de medidas

mecânicas, como a escovação, à higienização da cavidade oral com antissépticos (BERRY et al., 2011; ZHENG et al., 2020).

Na revisão sistemática conduzida por Güler e Türk (2019), o uso da clorexidina nos cuidados orais de pacientes em unidades de terapia intensiva mostrou-se eficaz na prevenção da PAV (GÜLER; TÜRK, 2019). Uma metanálise de três ensaios clínicos randomizados mostrou redução de 24% na ocorrência de PAV entre pacientes submetidos a higiene oral com clorexidina associada a escovação de dentes, em comparação com apenas higiene oral com clorexidina. (SILVA et al., 2021).

Em função da importância da placa dental, da placa na língua e da doença periodontal na patogenia da PAV, conduzimos este estudo para avaliar a prevalência dessas condições em pacientes em VM e para avaliar a correlação entre elas e a ocorrência de PAV.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Definição e epidemiologia da pneumonia associada à ventilação mecânica

A PAV é definida como uma infecção do parênquima pulmonar de pacientes que já estejam em VM há pelo menos 48 horas (DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA TRATAMENTO DAS PNEUMONIAS ADQUIRIDAS NO HOSPITAL E DAS ASSOCIADAS À VENTILAÇÃO MECÂNICA, 2007; KALIL et al., 2016; TORRES et al., 2017). A caracterização da infecção do parênquima pulmonar nesses pacientes geralmente ocorre pela presença de um novo ou progressivo infiltrado alveolar na radiografia de tórax, acompanhado de outros achados clínicos e laboratoriais que reforçam a hipótese: febre ou hipotermia, presença de secreção traqueal purulenta, piora da oxigenação, leucocitose (ou presença de mais de 10% de formas jovens de leucócitos) ou leucopenia (KALIL et al., 2016).

Na tentativa de facilitar o diagnóstico da PAV, alguns critérios foram criados, com destaque para os propostos por Johanson et al. (1972) e para o CPIS (do inglês, *Clinical Pulmonary Infection Score*) (PUGIN et al., 1991). Pelo score de Johanson et al. (1972), a PAV é diagnosticada na presença de novo ou progressivo infiltrado na radiografia de tórax, associado a pelo menos dois dos seguintes achados: secreção traqueal purulenta; leucocitose ( $> 12.000/mm^3$ ), leucopenia ( $< 4.000/mm^3$ ) ou mais de 10% de formas jovens no leucograma; febre ( $> 38\text{ oC}$ ) ou hipotermia ( $< 36\text{ oC}$ ). Já o CPIS considera temperatura, leucograma, presença de secreção traqueal, seu aspecto e seus resultados microbiológicos, radiografia de tórax e oxigenação (Tabela 1) (PUGIN et al., 1991). Os dois critérios têm rendimentos semelhantes e, por sua menor complexidade, o de Johanson et al., mesmo sendo antigo, ainda é o mais usado na prática (SHAN; CHEN; ZHU, 2011).

**Tabela 1** - Escore CPIS (*Clinical Pulmonary Infection Score*) para diagnóstico de PAV

Parâmetro	Resultado	Escore
Temperatura	36,5 – 38,4	0
	38,5 – 38,9	1
	≤36,5 – ≥39	2
Leucócitos (/mm <sup>3</sup> )	4.000 – 11.000	0
	<4.000 ou >11.000	1
	≥50% de formas jovens	Somar + 1 ponto
Secreção traqueal	Ausente	0
	Presente, não purulenta	1
	Presente, purulenta	2
Radiografia de tórax	Sem infiltrado	0
	Infiltrado difuso	1
	Infiltrado localizado	2
PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	>240 ou com SDRA	0
	≤240 e sem SDRA	2
Cultura de secreção traqueal	Sem crescimento ou baixo crescimento de bactéria patogênica	0
	Crescimento moderado ou grande de bactéria patogênica	1
	Mesma bactéria identificada no Gram	2

PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>: relação entre pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e fração inspirada de oxigênio; síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).

A PAV é uma das infecções nosocomiais mais frequentes, sobretudo nas unidades de terapia intensiva (UTIs), onde chega a corresponder a metade de todas as infecções (VINCENT et al., 1995; MAGILL et al., 2014; CHEN et al., 2016; TUON et al., 2017; TAKAHAMA et al., 2021). Apesar de ser sabidamente uma complicação comum, a frequência com que a PAV ocorre varia de estudo para estudo, com números que vão de 8% a 38% (FAGON et al., 1993; RELLO et al., 2002; SMULDERS et al., 2002; JAIMES et al., 2007; GU et al., 2012; CHARLES et al., 2013; Li et al., 2013). A existência de diferentes definições, as dificuldades de se estabelecer um diagnóstico preciso em certas ocasiões, a heterogeneidade entre os ambientes de terapia intensiva e entre as populações estudadas são alguns dos fatores citados para justificar essas variações (AMERICAN THORACIC SOCIETY; INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA, 2005; MAGILL et al., 2013).

Em estudos epidemiológicos americanos, a *National Healthcare Safety Network* (NHSN) evidenciou taxas de densidade de PAV em UTIs clínico-cirúrgicas

de 1,1 e 0,9 casos por 1000 dias de VM nos anos de 2010 e 2012, respectivamente (DUDECK et al., 2013; PAPAIZIAN; KLOMPAS; LUYT., 2020). Já Rosenthal et al. (2016), em estudo com dados referentes a 50 países, entre 2012 e 2015, encontraram densidade de 12,2 casos por 1000 dias de VM, uma redução em relação a 15,8 casos por 1000 dias de VM, número encontrado em estudo com a mesma metodologia e conduzido em 2009 (ROSENTHAL et al., 2012, ROSENTHAL et al., 2016). No estudo de Reper et al. (2017) demonstrou que a implementação de boas práticas orais e protocolos de sedação, diminuíram as taxas de ocorrências de PAV de 8,34 ocorrências /por 1000 dias de VM, para 4,78 ocorrências/por 1000 dias de VM, com  $p < 0,001$  (REPER et al., 2017).

No Brasil, poucos foram os estudos epidemiológicos sobre a incidência de PAV. Um estudo observacional conduzido em um único centro, entre setembro de 1999 e fevereiro de 2001, mostrou que a PAV ocorreu em 38,1% dos pacientes internados em uma UTI de um hospital universitário, correspondendo a uma densidade de 35,7 casos por 1000 dias de VM (GUIMARÃES; ROCCO, 2006). Outro estudo, realizado também em centro único, encontrou densidade de 24,6 por 1000 dias de VM (YE et al., 2008).

Além de frequente, a PAV impacta negativamente a evolução dos pacientes acometidos, inclusive com aumento da mortalidade (BEKAERT et al., 2011). A mortalidade entre pacientes com PAV varia de 30% até 70% (AMERICAN THORACIC SOCIETY; INFECTIOUS DISEASES OF AMERICA, 2005). Entretanto, avaliar o impacto da PAV sobre a mortalidade de pacientes criticamente enfermos não é simples, já que outros fatores podem contribuir para esse desfecho, como a gravidade da doença de base, outras complicações infecciosas ou não, a presença de comorbidades, entre outras (BEKAERT et al., 2011; MELSEN et al., 2011; MELSEN et al., 2013; MOTA et al., 2017).

Alguns autores tentaram estimar a mortalidade atribuída à PAV por meio de ferramentas estatísticas. Bekaert et al. (2011), por exemplo, em uma coorte de 4479 pacientes em VM por pelo menos 48 horas, encontraram taxas de mortalidade em 30 e 60 dias de 23,3% e 25,6%, mas estimaram que a mortalidade atribuída à PAV foi bem menor, de 4,4% e 5,9%, respectivamente (BEKAERT et al., 2011). Já Melsen et al. (2013), em uma revisão sistemática de estudos sobre estratégias de prevenção de PAV, encontraram uma taxa de mortalidade atribuída a essa infecção

de 13%, a qual era maior entre pacientes cirúrgicos e os pacientes com taxas médias de escore de gravidade na entrada (MELSEN et al., 2013).

Outros desfechos impactados pela ocorrência de PAV são a duração da VM, tempo de internação em UTI e hospitalar. Kollef, Hamilton e Ernst (2012) demonstraram em uma coorte retrospectiva com mais de 80000 pacientes, de diferentes UTIs dos Estados Unidos, que os pacientes que desenvolveram PAV permaneceram mais tempo em VM (21,8 vs. 19,5 dias), internados em UTI (20,5 vs. 11,6 dias) e no hospital (32,6 vs. 19,5 dias). Resultados semelhantes foram demonstrados por outros autores, evidenciando sempre os impactos negativos da PAV sobre estes desfechos (COOK et al., 1998a; COOK et al., 1998b; APOSTOLOPOULOU et al., 2003; TEJERINA et al., 2006; JAIMES et al., 2007). O prolongamento da VM e das internações em UTI e hospitalar aumentam os custos hospitalares, o que representa outro impacto negativo da PAV (SAFDAR et al., 2005; YE et al., 2017). Uma metanálise conduzida por Zhang et al. (2017) estimou em US\$ 50.000 a US\$ 57.000 o custo da PAV por paciente.

## 2.2 Fisiopatologia da PAV

A PAV ocorre principalmente a partir da aspiração de patógenos que colonizam o trato aerodigestivo, os quais alcançam as vias aéreas inferiores e parênquima pulmonar em quantidade e/ou virulência que suplantam as defesas do hospedeiro, ocasionando a infecção (SAFDAR et al., 2005; KLOMPAS, 2019).

Outras vias menos importantes de chegada dos patógenos aos pulmões são descritas, como a disseminação hematogênica (ALCÓN et al., 1999), a inalação de aerossóis contaminados (SAFDAR et al., 2005; SCHELD; MANDELL, 1991) ou por contiguidade a partir do empiema pleural (ESTES; MEDURI, 1995).

Dentro da via mais importante de desenvolvimento da PAV, a colonização da orofaringe é evento primordial. A flora da orofaringe, originalmente composta por bactérias Gram-positivas e pouco patogênicas, modifica-se em poucos dias para uma flora com predomínio de bactérias Gram-negativas e *Staphylococcus aureus*, em pacientes criticamente enfermos (GARROUSTE-ORGEAS et al., 1997). Entre os fatores que contribuem para essas mudanças estão a redução dos níveis de imunoglobulina A e fibronectina na mucosa, aumento da secreção de proteases,

aumento dos receptores para bactérias, aumento do pH local e desnudamento da mucosa (SAFDAR et al., 2005).

Uma das vias de chegada de patógenos para a colonização da orofaringe é a partir das mãos dos profissionais de saúde. Já foram detectados surtos de infecção associados à colonização das mãos, mais frequentemente por bactérias Gram-positivas, sobretudo por espécies de *Staphylococcus* (BOYCE; PITTET, 2002; STRICH; PALMORE, 2017). Apesar do reconhecimento das mãos como via de transmissão de bactérias entre pacientes e profissionais de saúde, as taxas de adesão às medidas de higienização das mãos ainda são baixas. Sendo assim, estudos avaliaram o impacto de estratégias educativas sobre as taxas de adesão à higienização das mãos e sobre a frequência de infecções nosocomiais, entre elas a PAV (GOULD et al., 2017; LUANGASANATIP et al., 2015). Em um estudo multicêntrico, conduzido em 150 unidades de 12 hospitais, um programa educativo, ao longo de dois anos, aumentou a taxa de adesão à higienização das mãos de 58% para 95% e associou-se a redução da ocorrência de PAV (de 49% para 45%,  $p = 0,045$ ) (SHABOT et al., 2016). Em outro estudo semelhante, porém conduzido em apenas uma UTI, um programa educacional associou-se a um aumento de 75% na taxa de higienização das mãos e a uma redução na densidade de PAV de 6,9 para 3,7 episódios por 1000 dias de VM ( $p < 0,01$ ) (KOFF et al., 2011).

Nosso grupo também avaliou os resultados de um programa de educação em higienização das mãos sobre a ocorrência de PAV em uma UTI clínico-cirúrgica. Embora o programa tenha sido capaz de aumentar significativamente a adesão à higienização das mãos, não se observaram reduções nas taxas de PAV (ROMERO et al., 2019). Entre os fatores que podem ter contribuído para esse resultado negativo pode estar a baixa incidência de PAV por *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) em nossa unidade, na qual os patógenos mais prevalentes são *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*. Como o MRSA é o patógeno sobre o qual a higienização das mãos tem maior efeito em reduzir infecções, o fato dele ser pouco frequente em nossa unidade pode explicar a não redução da PAV como consequência do aumento da higienização das mãos (ROMERO et al., 2019).

Outra via de colonização da orofaringe por bacilos Gram-negativos é a partir de bactérias entéricas, cuja chegada até a orofaringe é facilitada pela posição supina e pela presença de sonda nasogástrica ou nasoenteral (TORRES et al., 1992). Por

esta razão, recomenda-se que se mantenha a cabeceira da cama elevada a 30° a 45°, em pacientes em VM, com estudos mostrando que esta simples medida se associa a redução da ocorrência de PAV (DRAKULOVIC et al., 1999; WANG et al., 2016).

Normalmente o pH ácido do estômago constitui uma barreira à passagem de bactérias do intestino à orofaringe. Entretanto, em pacientes em VM, esta condição pode ser alterada em função do uso rotineiro de medicações para profilaxia de lesão aguda da mucosa gastroduodenal e pela infusão contínua de dieta, duas medidas que elevam o pH gástrico (HUANG et al., 2010; KALLET; QUINN, 2005). Estudos observacionais demonstraram que bloqueadores H2 e inibidores de bomba de prótons podem aumentar o risco de PAV em função da alcalinização do estômago, sugerindo a importância desta via de colonização da orofaringe (KLOMPAS et al., 2016; SASABUCHI et al., 2016). Na mesma linha, ensaios clínicos randomizados mostraram que o uso de sucralfato, que previne lesão aguda da mucosa gastroduodenal sem elevação do pH local, em comparação com bloqueadores H2 e inibidores de bomba de prótons, reduz a ocorrência de PAV (GRINDLINGER et al., 2016; KHORVASH et al., 2014).

A colonização da orofaringe como um dos pontos importantes na patogênese da PAV levantou hipóteses de emprego de antibióticos tópicos ou substâncias antissépticas para redução da PAV. Apesar de amplamente estudadas, ainda não se sabe o real impacto dessas medidas sobre a ocorrência de PAV e, sobretudo, sobre outros desfechos clínicos, como duração da internação na UTI e hospitalar e mortalidade (OOSTDIJK et al., 2014; BASSI et al., 2017; OOSTDIJK et al., 2017; GUILLAMET; KOLLEF, 2018; KLOMPAS, 2019).

A descontaminação oral seletiva e a descontaminação digestiva seletiva, ambas com emprego de antibióticos tópicos, acompanhados ou não de um curto curso de antibiótico sistêmico no início da VM, têm se mostrado efetivas em reduzir a ocorrência de PAV e, em alguns estudos, até mesmo a mortalidade (DANEMAN et al., 2013; PRICE; MACLENNAN; GLEN, 2014; BOS et al., 2017). Seu emprego de forma rotineira, entretanto, é questionado pelo risco de emergência de patógenos resistentes às classes de antibióticos empregados na profilaxia. Nesse sentido, parece que a descontaminação oral seletiva tem menor risco de gerar resistência antimicrobiana, mantendo resultados semelhantes em relação à redução da PAV, sendo, portanto, a opção preferível. (SÁNCHEZ-RAMÍREZ et al., 2018; LLORÉNS-

VILLAR et al., 2019). Outro fator importante em relação às estratégias de descontaminação seletiva é o perfil microbiológico da unidade, sendo que elas são mais seguras nas unidades com baixa prevalência de patógenos multirresistentes (BUITINCK et al., 2019). Com todas essas considerações, as diretrizes para tratamento da PAV das sociedades europeia e latino-americana recomendam a descontaminação oral seletiva como medida preventiva, mas apenas para unidades com baixo consumo de antibióticos e baixas taxas de bactérias multirresistentes (TORRES et al., 2017).

O emprego de antissépticos tópicos para reduzir a colonização da orofaringe tem a vantagem teórica de não induzir a resistência bacteriana a antibióticos empregados no tratamento de infecções. Entre todas as opções, a mais estudada é a clorexidina, mas aqui também os resultados são divergentes (HUA et al., 2016; JACKSON; OWENS, 2019). Estudos clínicos observacionais e randomizados iniciais mostraram redução da ocorrência de PAV com a higienização oral com clorexidina. Por exemplo, Segers e De Mol (2009) observaram redução da frequência de PAV entre os pacientes submetidos a higiene oral e da nasofaringe com clorexidina (19,8% *versus* 26,2% no grupo placebo,  $p = 0,002$ ). Resultados semelhantes foram descritos por Özçaka et al. (2012) em pacientes em VM por mais de 48 horas, em uma unidade com maior prevalência de PAV. Pacientes que receberam cuidados orais com clorexidina, em comparação com placebo, apresentaram PAV menos frequentemente (41,4% *versus* 68,8%,  $p = 0,03$ ) (ÖZÇAKA et al., 2012). Revisões sistemáticas e metanálises foram conduzidas a partir desses estudos observacionais e ensaios clínicos randomizados e reforçaram os benefícios da clorexidina na prevenção a PAV, recomendando-a como parte dos pacotes de cuidados a serem implementados para redução da PAV (CHAN et al., 2007; LABEAU et al., 2011).

Em 2016, uma metanálise foi publicada pela iniciativa Cochrane, a qual avaliou 18 ensaios clínicos randomizados que compararam a higiene oral com clorexidina *versus* cuidados usuais. Os resultados dessa metanálise mostraram redução no risco de ocorrência de PAV de 24% para 18% (RR de 0,75, IC 95% de 0,62 a 0,91, com  $p = 0,004$ ), indicando que para cada 17 pacientes submetidos à higienização oral com clorexidina, um episódio de PAV é evitado. Apesar desse benefício, os autores da metanálise não encontraram redução da mortalidade ou da duração da VM ou da internação na UTI com o emprego da clorexidina (HUA et al., 2016).

Uma crítica ao emprego rotineiro da clorexidina na prevenção da PAV é que alguns dos principais estudos que construíram esta evidência foram publicados exclusivamente com pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca, população em que os benefícios dessa medida preventiva têm se mostrado maiores (DE RISO et al., 1996; HOUSTON et al., 2002; SEGERS; DE MOL, 2009; RABELLO et al., 2018). Nesse sentido, Klompas et al. (2014b) em uma revisão sistemática e metanálise e em uma revisão sistemática de Rabello et al (2018) sobre os cuidados orais com clorexidina na prevenção da PAV, realizaram uma análise de sensibilidade, separando os efeitos dessa estratégia em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca e nas demais situações em terapia intensiva. Os autores confirmaram a eficácia da clorexidina em reduzir a ocorrência de PAV no pós-operatório de cirurgia cardíaca, mas não evidenciaram esse efeito nos demais pacientes (KLOMPAS et al., 2014b; RABELLO et al., 2018). Em relação aos demais desfechos, como mortalidade, duração da VM e da internação na UTI, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os cuidados orais com clorexidina e o placebo. Na verdade, em relação à mortalidade, os resultados sugeriram até mesmo uma tendência a maior mortalidade entre os pacientes do grupo clorexidina, embora sem alcançar significância estatística (RR de 1,13, IC 95% de 0,99 a 1,29). Duas hipóteses são aventadas para justificar o eventual aumento da mortalidade entre os pacientes submetidos a cuidados orais com clorexidina: 1. possibilidade de lesão pulmonar por aspiração de clorexidina; 2. comprometimento do diagnóstico de PAV em função da presença de clorexidina nos espécimes respiratórios encaminhados para cultura, a qual impediria o crescimento de bactérias nas culturas e retardaria o início de antibióticos (KLOMPAS et al., 2014b).

Outra possibilidade para justificar os resultados conflitantes sobre os efeitos na clorexidina sobre a PAV é que talvez apenas sua aplicação não seja suficiente para a redução da colonização bacteriana na orofaringe. Medidas mecânicas podem ser necessárias para a remoção de placas dentais ou na língua ou para controle de outros reservatórios de bactérias na cavidade oral, como ocorre na doença periodontal (ZANATTA et al., 2011; VILELA et al., 2015).

### **2.3 Formação da placa dental e na língua**

Todas as superfícies de interface do corpo humano estão expostas à colonização por uma grande variedade de microrganismos, que vivem, em geral, em harmonia com o hospedeiro (ROSAN; LAMONT, 2000). Um dos mecanismos de prevenção ao acúmulo desses microrganismos é a descamação das camadas superficiais. Os dentes, entretanto, apresentam uma superfície dura e não descamativa que favorece o desenvolvimento de grandes depósitos bacterianos, denominados placa dental (LINDHE, 2018).

Uma série de interações entre as superfícies a serem colonizadas, a microbiota e o meio ambiente fluido permitem a formação da placa dental (MERGENHAGEN et al., 1987). Inicialmente, forma-se uma fina película amorfa, composta por uma variedade de glicoproteínas salivares (mucinas) e anticorpos, denominada de película adquirida ou biofilme, que altera a carga e a energia livre da superfície e aumenta a eficiência da adesão bacteriana (CARRANZA, 1983; LINDHE, 2018; MARSH, 2004). Embora essa película possa ser removida de forma bastante fácil pela limpeza mecânica, ela também se refaz rapidamente, minutos após a exposição da superfície dentária limpa a um novo filme de proteínas e glicoproteínas da saliva. Por outro lado, algumas horas sem limpeza pode resultar na formação de uma película totalmente estabelecida, embora sem microrganismos em sua constituição (CARRANZA, 1983; WOLF, 2008).

A esse biofilme formado sobre a superfície dental aderem-se bactérias da cavidade bucal, sendo os *Streptococcus* as espécies pioneiras predominantes (CARRANZA, 1983; SCHEIE; PETERSEN, 2004). Posteriormente, acumulam-se os *Actinomyces* e, subsequentemente, outras bactérias anaeróbias e bacilos Gram-negativos, formando uma placa dental heterogênea em relação à sua composição bacteriana (CARRANZA, 1983; LINDHE, 2018; ROSAN; LAMONT, 2000). A co adesão de bactérias colonizadoras às previamente ligadas ao biofilme leva ao aumento na sua biodiversidade (LINDHE, 2018; MARSH, 2004; KOLENBRANDER, 2000). Um estudo que avaliou o desenvolvimento de placa dental em bolsa periodontal profunda mostrou que as zonas mais profundas foram colonizadas principalmente por espiroquetas e bacilos Gram-negativos, enquanto as regiões mais superficiais foram colonizadas predominantemente por cocos Gram-positivos (WECKE et al., 2000). Essas placas acumulam-se preferencialmente em locais mais protegidos contra as vigorosas forças de remoção que se aplicam na boca, com

destaque para as regiões interdentais, faces linguais e palatinas dos dentes molares e bordas de restaurações mal adaptadas (MARSH, 2004).

Uma vez formada, a placa dental funciona como uma verdadeira comunidade microbiana. Aderidas ao biofilme, as bactérias estão protegidas de células fagocíticas e de agentes bactericidas exógenos. Além disso, elas podem responder a sinais ambientais, se desprenderem das superfícies e colonizarem outros locais (LINDHE, 2018; MARSH, 2004; Wolf, 2008).

O acúmulo de bactérias em superfícies sólidas não é um fenômeno exclusivo dos dentes. Biofilmes contendo bactérias são ubíquos, podendo se formar sobre qualquer superfície imersa em meio aquoso natural (MARSH, 2004; ROSAN; LAMONT, 2000). Este biofilme forma-se de maneira rápida em sistemas fluidos em que uma fonte de nutrientes é fornecida às bactérias, fazendo com que ocorra um amplo crescimento bacteriano protegido da ação de antimicrobianos (LINDHE, 2018; MARSH, 2004; ROSAN; LAMONT, 2000). Na cavidade bucal, a língua é outro local de acúmulo frequente de placa bacteriana, aqui denominadas placas linguais (MATSUI et al., 2014).

O dorso da língua ocupa enorme área de mucosa oral e é capaz de abrigar microrganismos, constituindo assim um grande reservatório de patógenos. A maioria das bactérias salivares derivam-se do dorso da língua, de onde são destacadas pela ação mecânica, enquanto quantidades menores provêm dos remanescentes da membrana da mucosa bucal (CARRANZA, 1983). Há relatos de associação entre essas bactérias da placa lingual e as presentes na placa dental (KISHI et al., 2013) e na doença periodontal (CORTELLI et al., 2008), sugerindo uma correlação direta entre as três condições (MATSUI et al., 2014). Sendo assim, a limpeza da língua para a remoção da placa lingual passa a ter efeito na redução da placa dental e da doença periodontal (MATSUI et al., 2014).

O cuidado em se evitar a formação dessas placas se justifica ainda mais pelo fato de que bactérias presentes em biofilmes são menos sensíveis à ação de antibióticos, sendo necessárias concentrações até 1000 vezes maior dos mesmos para a erradicação dessas bactérias (TEN CATE, 2006). Entre os fatores associados à maior resistência das bactérias nos biofilmes aos antibióticos estão a menor penetração desses agentes, a seleção de bactérias mais resistentes pela exposição a níveis locais mais baixos de antibióticos (pela menor penetração no biofilme), ativação de respostas adaptativas das bactérias, como a redução do seu

metabolismo diante de antibióticos que atuam sobre condições de maior metabolismo (STEWART; COSTERTON, 2001).

## **2.4 Doença periodontal**

A doença periodontal afeta comumente os tecidos que compõem a estrutura de suporte dental: o osso alveolar, o cemento, o ligamento periodontal e a gengiva (BENCOSME, 2018). A doença periodontal compreende uma longa lista de condições que envolvem as estruturas de suporte dos dentes, sendo a gengivite e a periodontite as duas mais prevalentes (JERÔNIMO et al., 2020).

A gengivite é o processo inicial da doença periodontal e se caracteriza por uma reação inflamatória reversível da gengiva marginal ao acúmulo de placa dental (JERÔNIMO et al., 2020). Já a periodontite apresenta-se como uma condição destrutiva e não reversível, resultando na perda de fixação do tecido conjuntivo do dente ao osso, o que acaba levando à perda dos dentes envolvidos (TATAKIS; KUMAR, 2005). Ela se caracteriza por uma mudança de parâmetros clínicos, como a profundidade de sondagem, perda do ligamento periodontal e sangramento à sondagem (JERÔNIMO et al., 2020).

A gengiva é o local onde se inicia o processo inflamatório por meio de uma resposta a uma agressão bacteriana. Ela é a parte da mucosa mastigatória que cobre o processo alveolar e circunda a porção cervical dos dentes, sendo dividida macroscopicamente em gengiva livre e gengiva inserida. Microscopicamente ela é formada pelo epitélio oral, que fica voltado para a cavidade bucal, epitélio do sulco, que fica voltado para o dente, sem estar aderido à sua superfície, e pelo epitélio juncional, que promove a união da gengiva com o dente (JERÔNIMO et al., 2020).

No estágio inicial da gengivite, estão presentes características clássicas de inflamação aguda no tecido conjuntivo abaixo do epitélio juncional, como o aumento de pequenos vasos capilares e aderência predominantemente de neutrófilos nas suas paredes, causando o aumento do fluxo do fluido gengival no sulco. Com a progressão da gengivite, há um aumento global de células, sobretudo de linfócitos (75%), e destruição do colágeno em volta do infiltrado celular (CARRANZA, 1983; LINDHE, 2018).

Após essas fases, o tecido periodontal já é descrito com um quadro de inflamação moderada a grave, com um predomínio numérico de plasmócitos, que invadem e destroem o tecido conjuntivo do epitélio juncional e o tecido conjuntivo ao redor dos vasos sanguíneos e entre os feixes de fibras colágenas (CARRANZA, 1983; LINDHE, 2018). Evidências indicam que a gengivite precede o início da periodontite, entretanto, nem todos os casos de gengivite evoluem para uma periodontite. A razão para isso é que o acúmulo de bactérias na placa é necessário, mas por si só não é suficiente para o desenvolvimento da periodontite, é necessário que haja também um hospedeiro suscetível (TATAKIS; KUMAR, 2005; LINDHE, 2018).

## **2.5 Placa dental, placa na língua e doença periodontal e PAV**

Estudos associam a presença de placas dental e lingual com uma série de doenças nos dentes e nos tecidos adjacentes, tais como cárie e doença periodontal, sendo que o simples ato de remoção destes depósitos bacterianos, que deve ser realizada de forma mecânica, previne o aparecimento dessas doenças (GOMES; SILVA, 2010; LINDHE, 2018). Além dessas repercussões locais, a presença de placa dental, placa lingual e doença periodontal também se associa com condições sistêmicas, como diabetes, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (LICCARDO et al., 2019). Confirmando a correlação entre a presença de placa dental, placa lingual e doença periodontal e essas condições clínicas, estudos mostram melhor controle das diferentes doenças com a melhora da saúde bucal. Por exemplo, D'Aiuto et al. (2018), em um estudo clínico randomizado, mostraram que uma terapia periodontal intensiva (não cirúrgica e cirúrgica), em comparação com cuidados normais (limpeza e polimento da parte visível do dente acima da gengiva), melhorou o cuidado metabólico em pacientes diabéticos tipo 2. Resultados semelhantes foram descritos em pacientes com hipertensão arterial sistêmica (CZESNIKIEWICZ-GUZIK et al., 2019), doença renal crônica em hemodiálise (SANTOS-PAUL et al., 2019), doença cardiovascular (LOBO et al., 2020) e cerebrovascular (SÖDER; MEURMAN., 2015), todos identificando melhor controle da doença sistêmica com tratamento intensivo da placa dental, placa lingual e doença periodontal. Além desses impactos sistêmicos, a falha na

manutenção de uma boa higiene bucal, com o conseqüente acúmulo de placas dental e lingual e desenvolvimento de doença periodontal, pode comprometer a dignidade pessoal e piorar a qualidade de vida relacionada à saúde (JONES; MUNRO; GRAP, 2011; NEEDLEMAN, 2012).

Como as placas dental e lingual e a doença periodontal são condições que cursam com o aumento da população bacteriana na cavidade bucal e como a aspiração dessas bactérias para o trato respiratório inferior é fator preponderante na patogênese das pneumonias, é de se esperar uma correlação entre má saúde bucal e pneumonia. Iwasaki et al. (2018), em uma coorte prospectiva de 221 pacientes de um centro de hemodiálise, com tempo médio de seguimento de 84 meses, demonstraram que a doença periodontal é fator de risco independente para óbito por pneumonia. Entre os pacientes com doença periodontal, a taxa de mortalidade por pneumonia foi de 3,03 óbitos por 1000 pacientes/ano, contra 0,53 óbitos por 1000 pacientes/ano entre os pacientes sem a doença periodontal. Após análise multivariada, o risco de óbito por pneumonia foi maior entre os pacientes com doença periodontal HR de 3,49 (IC 95% entre 1,14 e 10,64) (IWASAKI et al., 2018). Já um estudo caso-controle mostrou maior prevalência de doença periodontal em pacientes internados por pneumonia do que por outras condições clínicas (61,4% vs. 41,4%, respectivamente). A presença de doença periodontal associou-se a maior risco de pneumonia (OR de 4,4, com IC 95% entre 1,4 e 13,8), mesmo após ajuste para idade, sexo, raça e tabagismo (MELO NETO et al., 2013). Uma metanálise de estudos observacionais mostrou associação entre a presença de doença periodontal e pneumonia, com odds ratio de 3,21 (IC 95% entre 1,99 e 5,17) (GOMES-FILHO et al., 2020). Entre as limitações dessa metanálise está a heterogeneidade de pacientes entre os estudos e as diferenças de critérios para o diagnóstico de pneumonia.

Uma revisão sistemática conduzida por AZARPAZHOOH; LEAKE (2006) demonstrou que os cuidados orais em pacientes internados em unidades de terapia intensiva, obteve uma redução da ocorrência de PAV de 83% para 34% (AZARPAZHOOH; LEAKE, 2006). Corroborando os resultados desses estudos, que apontam para a associação entre má saúde bucal e maior risco de pneumonia, van der Maarel-Wierink et al. (2013), por meio de revisão sistemática, mostraram que a instituição de cuidados orais em idosos institucionalizados reduziu a ocorrência de pneumonia aspirativa.

Também já está demonstrada a associação entre a presença de placas dental e lingual e doença periodontal e PAV. Um estudo transversal conduzido em uma UTI de um hospital universitário brasileiro, por exemplo, mostrou que a presença de placa lingual ou doença periodontal no momento de admissão na UTI associaram-se a maior risco de PAV. Foram avaliados 663 pacientes em ventilação mecânica, dos quais 64% apresentavam placa lingual e 29%, doença periodontal. Pacientes com placa lingual ou doença periodontal desenvolveram PAV mais frequentemente do que aqueles sem essas condições (20,1% vs. 13,7%,  $p = 0,02$ ; 23,4% vs 15,5%,  $p = 0,01$ , respectivamente). Mesmo após ajuste para possíveis confundidores (escore de gravidade SAPS-3, sexo, idade e edentulismo), por análise multivariada, a placa lingual e a doença periodontal mantiveram-se como fatores de risco independente para ocorrência de PAV: OR de 1,61 (IC 95% de 1,03 a 2,51), para placa lingual e de 1,69 (IC 95% de 1,08 a 2,66), para doença periodontal. (TAKAHAMA et al., 2021).

Em um estudo caso controle, Gomes-Filho et al. (2014) mostraram que pacientes com doença periodontal apresentavam maior risco de pneumonia nosocomial, incluindo PAV, do que aqueles sem essa condição, mesmo após ajustes para idade, tabagismo, ocupação e última visita ao dentista (OR de 2,88 com IC 95% entre 1,59 e 5,19). Uma metanálise de cinco estudos caso-controle que avaliaram a associação entre doença periodontal e pneumonia nosocomial, incluindo o de Gomes-Filho et al. (2020), num total de 534 pacientes, mostrou que a presença de periodontite se associa a maior risco de ocorrência de pneumonia nosocomial (OR de 2,55, com IC 95% entre 1,68 e 3,86). A pneumonia ocorreu em 42% dos pacientes com periodontite e em 21% naqueles sem essa condição (GOMES-FILHO et al., 2020).

Apesar de pacientes em VM receberem cuidados orais diariamente, frequentemente eles incluem apenas a aplicação de antisséptico com swabs, como por exemplo o clorexidina, e podem não ser suficientes para a remoção das placas dentais e linguais (PEARSON, 1996). Sendo assim, essas placas bacterianas podem se acumular durante o período de VM e tornarem-se reservatórios de bactérias que, se aspiradas, podem contribuir para a ocorrência de PAV. Jones, Munro, Grap (2011) mostraram que a presença de placa dental é elevada entre pacientes submetidos a VM já quando chegam à UTI. Em um estudo observacional, eles observaram que, em média, 73% das superfícies dentais desses pacientes

apresentam placa. Após sete dias de internação, mesmo recebendo cuidados orais rotineiros, os pacientes ainda apresentavam placas em 67% das superfícies dentais analisadas e em 68% da superfície lingual (JONES, MUNRO, GRAP., 2011).

A presença das placas dentais, linguais e a doença periodontal podem explicar os resultados conflitantes sobre os efeitos da aplicação oral da clorexidina sobre a ocorrência de PAV. É possível que a simples aplicação com *swab* é não seja suficiente para reduzir a colonização bacteriana e que medidas mecânicas sejam necessárias para a redução dos reservatórios de bactérias na cavidade oral (ZANATTA et al., 2011). Nesse sentido, alguns estudos demonstraram redução da PAV com a adição da escovação à aplicação da clorexidina. Por exemplo, Nicolosi et al. (2014) avaliaram a ocorrência de PAV após a implementação de um protocolo de higienização oral sob a supervisão de um dentista, que incluía escovação, uso de fio dental e limpeza com clorexidina, comparando com as taxas de infecção antes da implementação do programa. Eles observaram redução da ocorrência de PAV de 8,7% para 2,7% ( $p = 0,04$ ). Uma limitação desse estudo foi que ele incluiu apenas pacientes em pós-operatório de cirurgia cardíaca, população que, como discutido anteriormente, tende a se beneficiar mais dos cuidados orais (NICOLOSI et al., 2014).

No Brasil, De Lacerda et al. (2017) conduziram um ensaio clínico randomizado para comparar a higienização oral com aplicação de clorexidina mais escovação dos dentes (105 pacientes) versus apenas aplicação de clorexidina (108 pacientes) sobre a ocorrência de PAV, em uma UTI clínico-cirúrgica. Eles observaram redução da ocorrência de PAV de 62% para 38% ( $p = 0,084$ ), o que se acompanhou de redução da duração da VM (8,7 + 5,0 no grupo com escovação de dentes *versus* 11,1 + 7,6 no grupo controle,  $p = 0,018$ ) e da internação na UTI (11,9 + 7,8 *versus* 13,9 + 8, respectivamente,  $p = 0,064$ ). Entretanto, esses resultados não se acompanharam de redução da mortalidade, a qual foi semelhante entre os grupos (42,5% *versus* 57,5%, respectivamente,  $p=0,29$ ) (DE LACERDA et al., 2017).

Por outro lado, outros estudos não reproduziram esses resultados. Pobo et al. (2009) não demonstraram redução da ocorrência PAV com a adição da escovação de dentes à aplicação de clorexidina (20,3% *versus* 24,7%, respectivamente,  $p = 0,55$ ). Também não houve diferença entre os grupos em relação a mortalidade, dias de VM, duração da internação na UTI e uso de antibióticos (POBO et al., 2009). Da mesma forma, Lorente et al. (2012) não encontraram redução da ocorrência de PAV

com a adição de escovação dos dentes, em relação a aplicação isolada de clorexidina. A PAV ocorreu em 9,7% dos pacientes randomizados a receberem clorexidina e escovação, contra 11,0% naqueles que apenas receberam aplicação oral de clorexidina (*odds ratio* de 0,87, com IC-9% entre 0,47 e 1,62,  $p = 0,75$ ) (LORENTE et al., 2012).

Uma metanálise desses três estudos randomizados mostrou redução da frequência de PAV em 24% com adição da escovação dos dentes à higienização oral com clorexidina, resultado que, entretanto, não alcançou significância estatística (razão de risco de 0,76, com IC 95% entre 0,55 e 1,05) (SILVA et al., 2021).

Já uma outra metanálise, que avaliou seis estudos, entre ensaios clínicos randomizados e estudos quase experimentais que compararam higienização com clorexidina mais escovação contra apenas limpeza com clorexidina, demonstrou que a adição da escovação reduz a ocorrência de PAV (RR de 0,65, com IC 95% entre 0,49 e 0,87), resultando em menor mortalidade (RR de 0,78, com IC 95% entre 0,63 e 0,96) (ZHENG et al., 2020). Estes resultados, de certa forma, apontam para a importância das placas e biofilmes bacterianos presentes na cavidade oral na fisiopatologia da PAV (SCHEIE; PETERSEN, 2004).

### **3 JUSTIFICATIVA**

As placas dental e na língua e a doença periodontal podem ser importantes reservatórios de bactérias patogênicas em pacientes internados em UTIs. Essas bactérias, uma vez aspiradas para o trato respiratório inferior, podem causar pneumonia, sendo essa, a principal via de ocorrência de PAV. Sendo assim, justifica-se o conhecimento da prevalência das placas dental e na língua e da doença periodontal entre os pacientes internados na UTI e submetidos a VM, bem como a evolução das mesmas durante o período em VM e suas associações com a ocorrência de PAV. A escassez de artigos que abordam este tema aumenta a relevância desse estudo.

## 4 HIPÓTESES

As principais hipóteses deste estudo são:

- As placas dental e na língua e a doença periodontal são prevalentes em pacientes admitidos na UTI e permanecem presentes durante a internação.
- Existe uma associação entre má condição de saúde bucal e um maior risco de PAV.

## 5 OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo foram:

- avaliar as prevalências de placas dental e na língua e de doença periodontal em pacientes internados em UTI, no primeiro e no sétimo dia de VM
- determinar se há associação entre a presença de placas dental e na língua e de doença periodontal e maior ocorrência de PAV.

## 6 MÉTODOS

### 6.1 Características e local do estudo

Este estudo de coorte prospectiva foi conduzido na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF), localizado na cidade de Juiz de Fora (Minas Gerais, Brasil), entre janeiro de 2017 e dezembro de 2018. Trata-se de uma UCI de nove leitos para internação de pacientes clínicos e cirúrgicos, pertencente a um hospital de ensino de 150 leitos.

Na UCI-HU-UFJF já são padronizadas medidas de controle de infecção hospitalar, como o isolamento de contato (uso de máscara, gorro e capote para o contato com pacientes em que foram isolados *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina, *Enterococcus faecalis* resistente à vancomicina e bacilos Gram-negativos multirresistentes) e a implementação de pacote de medidas preventivas contra PAV. Esse pacote constitui-se da implementação de cinco medidas que, em conjunto, já se mostrou efetiva em redução da ocorrência de PAV: 1. manutenção de cabeceira elevada a pelo menos 45°; 2. avaliação diária sobre a possibilidade de suspensão da sedação e início desmame da ventilação mecânica; 3. limpeza da cavidade oral com clorexidina 0,12% realizada duas vezes ao dia com a utilização de uma gaze embebida pela solução; 4. profilaxia de lesão aguda da mucosa gastroduodenal; 5. profilaxia de trombose venosa profunda (KLOMPAS et al., 2016; PILEGGI et al., 2018).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, sob número de protocolo 2.742.848) (Anexo A). O consentimento livre e esclarecido foi obtido junto ao familiar mais próximo do paciente (Anexo B).

### 6.2 Pacientes

Todos os pacientes internados consecutivamente na UTI-HU-UFJF no período do estudo foram avaliados quanto a elegibilidade. Foram incluídos na coorte os pacientes admitidos na UTI-HU-UFJF, com idade igual ou maior que 18 anos e que receberam VM invasiva por meio de cânula orotraqueal. Os critérios de exclusão foram os seguintes: VM por menos de 48 horas, internação na UCI por menos de 5

dias, início da VM há mais de 24 horas antes da internação na UCI, impossibilidade de avaliação odontológica (ex. trauma ou queimadura de face, sangramento oral), decisão por cuidados paliativos dentro dos primeiros cinco dias após a inclusão no estudo, não consentimento para participação no estudo.

### 6.3 Variáveis

No dia de admissão na UCI, eram obtidas as características demográficas e clínicas dos pacientes, o motivo da internação na unidade (condição clínica, cirurgia eletiva ou cirurgia de urgência) e a presença ou não de comorbidades (pulmonares, cardíacas, renais, hepáticas, neurológicas, imunossupressão, tabagismo e etilismo). Eram também obtidas as variáveis necessárias para o cálculo dos escores de gravidade SAPS-3 (*simplified acute physiology score 3*) e SOFA (*sequential organ failure assessment*).

Considerou-se como dia 0 (D0) de VM o dia da intubação, independente do dia de admissão na UTI ou no hospital. A partir do dia seguinte ao D0, os pacientes eram avaliados diariamente, às 10 horas da manhã, em relação a estarem ou não em VM (por meio de cânula orotraqueal ou de traqueostomia), até o dia 28, alta da UTI ou óbito.

Também diariamente, até o dia 28, alta da UCI ou óbito, avaliaram-se as seguintes variáveis: uso de antibióticos, uso de bloqueador H2 ou de inibidor de bomba de prótons, uso de sedativos, de bloqueador neuromuscular, presença de sonda nasogástrica ou nasoentérica e recebimento de dieta enteral.

Como variáveis de exposição, foram avaliados o número de dentes, o Índice de Higiene Oral Simplificado (IHO-S) (GREENE; VERMILLION, 1964; CHETRUS; ION, 2013; SALDANHA et al., 2015), a presença de placa na língua (ADACHI et al., 2007) e o Índice Gengival de Løe (IG) (LÖE, 1967; SALDANHA et al., 2015).

Esses índices odontológicos eram obtidos por um cirurgião dentista experiente e treinado para a realização das análises no D1 e D7 do estudo. Todas as avaliações odontológicas eram feitas às 8 horas, para que todos os indivíduos da pesquisa tivessem, no momento da avaliação, a mesma condição de higiene bucal e assim evitar a influência do horário em que os pacientes eram submetidos à higienização da cavidade bucal pela equipe de enfermagem. Estes profissionais

eram cegados para o diagnóstico de PAV, bem como o médico que dava o diagnóstico de PAV era cegado para todos os dados odontológicos.

O IHO-S era obtido pela avaliação das superfícies de seis dentes, quatro posteriores e dois anteriores. Para a identificação da placa dental, uma solução evidenciadora de placa (fucsina 0,7%, Eviplac<sup>®</sup>) (CHETRUS ; ION, 2013 ) era aplicada com uma espátula de madeira com algodão na sua extremidade, na superfície vestibular dos 1º molares superiores (dentes números 26 e 16), na superfície lingual dos 1º molares inferiores (dentes números 36 e 46), na superfície vestibular do incisivo central superior direito (dente número 11) e na superfície vestibular do incisivo central inferior esquerdo (dente número 31). Na ausência de um dente inicialmente selecionado, examinava-se um outro remanescente, do mesmo grupo e de localização mais próxima. O índice era então obtido em uma escala de 0 a 3: 0 – ausência de placa; 1 – presença de placa em até um terço da superfície do dente; 2 – presença de placa em mais de 1/3 e até 2/3 da superfície do dente; 3 – presença de placa em mais de 2/3 da superfície do dente. Para cada paciente, o escore total era obtido pela soma dos pontos dividida pelo número de dentes avaliados (GREENE; VERMILLION,1964; CHETRUS; ION, 2013; SALDANHA et al., 2015) (Apêndice B).

A placa na língua foi classificada como presente ou ausente, com base no índice de placa na língua: 1 na presença de placa e 0 na sua ausência (ADACHI et al., 2007) (Apêndice B).

O Índice Gengival de Løe pontua valores de 0 a 3 conforme a avaliação clínica da saúde gengival: 0 – gengiva normal sadia; 1 – gengiva com inflamação leve, caracterizada por leve alteração de cor e leve edema; 2 – gengiva com inflamação moderada, com hiperemia, edema e aspecto brilhoso; 3 – gengiva com inflamação grave, com hiperemia e edema intensos, ulceração e tendência a sangramento espontâneo (LÖE, 1967; MARINO et al., 2016) (Apêndice B).

#### **6.4 Desfechos**

O desfecho primário foi a ocorrência de PAV, definida pela presença de novo ou progressivo infiltrado na radiografia de tórax, acompanhado de pelo menos dois dos seguintes achados: febre ou hipotermia (temperatura  $>37,8^{\circ}\text{C}$  ou  $<36^{\circ}\text{C}$ ),

leucocitose ou leucopenia (leucócito  $>12.000/\text{mm}^3$  ou  $<4.000/\text{mm}^3$ ), presença de secreção traqueal purulenta, confirmado pelo crescimento de bactéria potencialmente patogênica em cultura semiquantitativa de aspirado traqueal, em paciente há pelo menos 48 horas em ventilação mecânica (KALIL et al., 2016).

Os desfechos secundários foram: mortalidade na UTI, mortalidade hospitalar, número de dias livre de VM dentro de 28 dias (número de dias vivo e sem ventilação mecânica por pelo menos 24 horas consecutivas, até o D28 do estudo), número de dias fora da UTI dentro de 28 dias (número de dias vivo e fora da UTI, até o D28 do estudo).

## 6.5 Análise estatística

Os dados foram expressos como mediana e intervalo interquartil ou frequência e porcentagem, conforme as variáveis fossem contínuas ou categóricas, respectivamente. Para as variáveis contínuas, as diferenças entre os grupos com PAV e sem PAV foram avaliadas pelo teste de Wilcoxon. Para as variáveis categóricas, foi utilizado o teste qui-quadrado.

Regressão logística multivariada foi realizada para avaliar se as variáveis de exposição (número de dentes, paciente ser edêntule ou não, IHOS, paciente apresentar ou não placa na língua, apresentar ou não doença periodontal) associavam-se com a ocorrência de PAV. Foram incluídos idade e SAPS-3 no modelo multivariado com base nas suas relevâncias clínicas em relação à ocorrência de PAV.

Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significantes. Todas as análises foram realizadas com o pacote estatístico Stata, versão 15.1 (StataCorp LP, Texas, EUA).

## **7 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os principais resultados e a discussão estão apresentadas sob a forma do artigo intitulado: "Association between oral health and ventilator-associated pneumonia: Cohort study" (Apêndice A).

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ventilação mecânica (VM), apesar de ser considerada um procedimento invasivo, dá condições para que o paciente se recupere dos problemas que o levaram a ter uma insuficiência respiratória, porém existem riscos quando o paciente é submetido a este procedimento, como a ocorrência de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV), que é uma grave infecção dos parênquimas pulmonares, mais comum e prevalente em pacientes gravemente enfermos dentro das unidades de terapia intensiva (UTI), que permanecem em VM por mais de 48hs. A PAV em conjunto com a doença de base do paciente, faz com que ele permaneça um maior período em VM, tenha um maior tempo de internação na UTI, maior custo de internação e altas taxas de mortalidade, podendo chegar a 70% dos pacientes.

A PAV, devido a sua etiologia multifatorial, tem sido objeto de preocupação dentro das UTI's, por isso, no intuito de diminuir ao máximo a sua ocorrência e entender como ela ocorre, tornou-se objeto de vários estudos no mundo todo. Nos trabalhos científicos publicados recentemente, já está estabelecida a correlação entre pneumonia e saúde bucal ruim, e é consenso que a aspiração de bactérias patogênicas que colonizam a cavidade oral e a orofaringe dos pacientes em VM é a principal causa para o desenvolvimento da PAV. Sabe-se que a flora bacteriana da cavidade oral é inicialmente composta por bactérias gram-positivas, mas sofre uma transformação, tornando-se predominantemente constituída por gram-negativas e *Staphylococcus aureus*, por isso, a instituição de procedimentos que impeçam, diminuam ou atrasem o desenvolvimento desta flora patogênica através de cuidados orais, possa ser o ponto de partida para a diminuição e a prevenção da ocorrência da PAV dentro das UTI's.

Nas UTI's são realizadas uma série de manobras no intuito de prevenir a PAV, como a elevação da cabeceira 30°, aspiração de secreção subglóticas, descontaminação gástrica seletiva e os cuidados orais, que, talvez hoje em dia, seja a ação mais importante na prevenção da PAV. Mas ainda há muitas divergências sobre qual o melhor método de cuidados bucais que devem ser aplicados aos pacientes internados em UTI e em VM. Apesar de a maioria dos estabelecimentos de saúde instituírem a higiene bucal com clorexidina 0.12%, ainda há discordâncias sobre qual a frequência ela deve ser utilizada ou se esta higienização deve ou não estar associada com a escovação mecânica dos dentes, língua e mucosas.

Avaliando os diversos estudos que são publicados mundialmente sobre este relevante assunto, acreditamos que do ponto de vista odontológico, a instituição de medidas mecânicas, como a escovação dos dentes e da língua, para mobilizar a placa bacteriana ali presente, associadas ao uso de clorexidina 0,12%, possam vir a resultar em uma higiene bucal de pacientes em VM mais eficiente, podendo assim levar a uma menor ocorrência de PAV.

Apesar das limitações do nosso estudo, ele demonstrou que a presença de doença periodontal e a presença de placa na língua estavam associadas à ocorrência de PAV, em consonância com a literatura que mostra que a saúde bucal ruim aumenta o risco de PAV. Por isso, desenvolver protocolos de higiene oral de pacientes em VM, seja a melhor forma de se prevenir a ocorrência da PAV, utilizando-se do uso de clorexidina 0,12% como enxaguante bucal, associada à remoção mecânica da placa bacteriana da cavidade bucal com a escovação dos dentes, língua e mucosas, o que determinaria a redução da quantidade de bactérias patogênicas na boca, prevenindo o aparecimento da doença periodontal e consequentemente diminuindo a ocorrência de PAV.

## **9 CONCLUSÃO**

Concluimos que pacientes admitidos na UTI-HU-UFJF e submetidos a VM apresentam elevadas prevalências de placas dental e na língua e de doença periodontal.

A presença de placa na língua no sétimo dia de VM e doença periodontal no primeiro e sétimo dia de VM associam-se a maior risco de PAV.

## 10 REFERÊNCIAS

- ADACHI, M. et al. Professional oral health care by dental hygienists reduced respiratory infections in elderly persons requiring nursing care. **International Journal of Dental Hygiene**, v. 5, n. 2, p. 69-74, 2007.
- ALCÓN, A.; FÀBREGAS, N.; TORRES, A. Hospital-acquired pneumonia: Etiologic considerations. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 17, n. 4, p. 679–695, 2003.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY; INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. [s.l: s.n.], 2005.
- APOSTOLOPOULOU, E. et al. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in 4 multidisciplinary intensive care units in Athens, Greece. **Respiratory Care**, v. 48, n. 7, p. 681–688, 2003.
- AVIGNON, P. D.; HEDENSTROM, G.; HEDMAN, C. Pulmonary complications in respirator patients. **Acta Medica Scandinavica Supplement**, v. 316, p. 86-90, 1956.
- AZARPAZHOOH, A.; LEAKE, J. L. Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. **Journal of Periodontology**, v. 77, n. 9, p. 1465-1482, 2006.
- BASSI, G.; SENUSSI, T.; XIOL, E. Prevention of ventilator-associated pneumonia. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 30, n. 3, p. 214–220, 2017.
- BEKAERT, M. et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: A reappraisal using causal analysis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 184, n. 10, p. 1133–1139, 2011.
- BELLISSIMO-RODRIGUES, W. T. et al. Is it necessary to have a dentist within an intensive care unit team? Report of a randomised clinical trial. **International Dental Journal**, v. 68, n. 6, p. 420-427, 2018.
- BENCOSME, J. Periodontal disease: What nurses need to know. **Nursing**, v. 48, n. 7, p. 22-27, 2018.
- BERRY, A. M. et al. Effects of three approaches to standardized oral hygiene to reduce bacterial colonization and ventilator associated pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised control trial. **International Journal of Nursing Studies**, v. 48, n. 6, p. 681-688, 2011.
- BONTEN, M. J.; WEINSTEIN, R. A. The role of colonization in the pathogenesis of nosocomial infections. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 17, n. 3, p. 193-200, 1996.

BOS, L. D. et al. Selective decontamination of the digestive tract halves the prevalence of ventilator-associated pneumonia compared to selective oral decontamination. **Intensive Care Medicine**, v. 43, n. 10, p. 1535-1537, 2017.

BOYCE, J. M.; PITTET, D. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Guideline for hand hygiene in health-care settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. **MMWR Recommendations and Reports**, v. 51, n. RR-16, p. 1-CE4, 2002.

BRENNAN, M. T. et al. The role of oral microbial colonization in ventilator-associated pneumonia. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics**, v. 98, n. 6, p. 665-72, 2004.

BUITINCK, S. et al. The ecological effects of selective decontamination of the digestive tract (SDD) on antimicrobial resistance: a 21-year longitudinal single-centre study. **Critical Care**, v. 23, n. 1, p. 208, 2019.

CARDENOSA, C. J. et al. Role of different routes of tracheal colonization in the development of pneumonia in patients receiving mechanical ventilation. **Chest**, v. 116, n. 2, p. 462-470, 1999.

CARRANZA, F. A. **Periodontia clínica de Glickman**. 5. ed. Rio de Janeiro: Editora Interamericana. 1983.

CHAN, E. Y. et al. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 334, n. 7599, p.889, 2007.

CHARLES, M. P. et al. Incidence and risk factors of ventilator associated pneumonia in a tertiary care hospital. **Australasian Medical Journal**, v. 6, n. 4, p. 178-182, 2013.

CHEN, Y. et al. Prospective observational study to compare oral topical metronidazole versus 0.2% chlorhexidine gluconate to prevent nosocomial pneumonia. **American Journal of Infection Control**, v. 44, n. 10, p. 1116-1122, 2016.

CHETRUS, V; ION, I.R. Dental plaque – Classification, formation, and identification. **International Journal of Medical Dentistry**, v. 17, n. 2, p. 139-143, 2013.

COOK, D. et al. Influence of airway management on Ventilator-Associated Pneumonia: Evidence from randomized trials. **Journal of the American Medical Association**, v. 279, n. 10, p. 781–787, 1998a.

COOK, D. J. et al. Incidence of and Risk Factors for Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients. **Annals of Internal Medicine Article**, v. 129, n. 6, p. 433-440, 1998b.

CORTELLI, J. R. et al. Detection of periodontal pathogens in oral mucous membranes of edentulous individuals. **Journal of Periodontology**, v. 79, n. 10, p. 1962-1965, 2008.

CZESNIKIEWICZ-GUZYK, M. et al. Causal association between periodontitis and hypertension: evidence from Mendelian randomization and a randomized controlled trial of non-surgical periodontal therapy. **European Heart Journal**, v. 40, n. 42, p. 3459-3470, 2019.

D'AIUTO, F. et al. Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomized trial [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Mar;7(3):e3]. **Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 6, n. 12, p. 954-965, 2018.

DANEMAN, N. et al. Effect of selective decontamination on antimicrobial resistance in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Infectious Diseases**, v. 13, n. 4, p. 328-341, 2013.

DE LACERDA, V. C. F. et al. Impact of oral hygiene involving toothbrushing versus chlorhexidine in the prevention of ventilator-associated pneumonia: a randomized study. **BMC Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. 112, 2017.

DE RISO, A. J. et al. Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. **Chest**, v. 109, n. 6, p. 1556-1561, 1996.

DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA TRATAMENTO DAS PNEUMONIAS ADQUIRIDAS NO HOSPITAL E DAS ASSOCIADAS À VENTILAÇÃO MECÂNICA – 2007. **Jornal Brasileiro de pneumologia**, v. 33, n. suppl 1, 2007.

DRAKULOVIC, M. B. et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. **The Lancet**, v. 354, n. 9193, p. 1851–1858, 1999.

DUDECK, M. A. et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module. **American Journal of Infection Control**, v. 41, n. 12, p. 1148–1166, 2013.

ESTEBAN, A. et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. **American Journal Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 188, n. 2, p. 220-30, 2013.

ESTES, R. J.; MEDURI, G. U. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: I. Mechanisms of bacterial transcolonization and airway inoculation. **Intensive Care Medicine**, v. 21, n. 4, p. 365–383, 1995.

FAGON, J. Y. et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. **The American Journal of Medicine**, v. 94, n. 3, p. 281–288, 1993.

FILIUS, P. M. et al. Colonization and Resistance Dynamics of Gram-Negative Bacteria in Patients during and after Hospitalization. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 49, n. 7, p. 2879-2886, 2005.

GARROUSTE-ORGEAS, M. et al. Oropharyngeal or gastric colonization and nosocomial pneumonia in adult intensive care unit patients. A prospective study based on genomic DNA analysis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 156, n. 5, p. 164701655, 1997.

GOMES, V. E; SILVA, D. D. A importância do controle de placa dental na clínica odontológica. **Arquivos em Odontologia**, v. 46, n. 1, p. 22-27, 2010.

GOMES-FILHO, I. S. et al. Influence of periodontitis in the development of nosocomial pneumonia: a case control study. **Journal of Periodontology**, v. 85, n. 5, p. e82-e90, 2014.

GOMES-FILHO, I. S. et al. Periodontitis and respiratory diseases: a systematic review with meta-analysis. **Oral Diseases**, v. 26, n. 2, p. 439-446, 2020.

GOULD, D. J. et al. Interventions to improve hand hygiene compliance in patient care. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 9, n. 9, 2017.

GRINDLINGER, G. A.; CAIRO, S. B.; DUPERRE, C. B. Pneumonia prevention in intubated patients given sucralfate versus proton-pump inhibitors and/or histamine II receptor blockers. **Journal of Surgical Research**, v. 206, n. 2, p. 398–404, 2016.

GREENE, J. C., VERMILLION J. R. The simplified oral hygiene index. **Journal of American Dental Association**, n. 68, p. 7-13, 1964.

GU, W. J. et al. Impact of oral care with versus without toothbrushing on the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Critical Care**, v. 16, n. 5, p. R190, 2012.

GUIMARÃES, M. M. D. Q.; ROCCO, J. R. Prevalence of ventilator-associated pneumonia in a university hospital and prognosis for the patients affected. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 32, n. 4, p. 339-46, 2006.

GUILLAMET, C. V.; KOLLEF, M. H. Is Zero Ventilator-Associated Pneumonia Achievable? Practical Approaches to Ventilator-Associated Pneumonia Prevention. **Clinics in Chest Medicine**, v. 39, n. 4, p. 809-822, 2018.

HOUSTON, S. et al. Effectiveness of 0.12% chlorhexidine gluconate oral rinse in reducing prevalence of nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. **American Journal of Critical Care**, v. 11, n. 6, p. 567-570, 2002.

HUA, F. et al. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. **Cochrane Database Systematic Reviews**, v. 10, n. 10, p. CD008367, 2016.

HUANG, J. et al. Effect of histamine-2-receptor antagonists versus sucralfate on stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials. **Critical care (London, Engl.)**, v. 14, n. 5, p. R194, 2010.

IWASAKI, M. et al. Periodontal disease and pneumonia mortality in haemodialysis patients: A 7-year cohort study. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 45, n. 1, p. 38-45, 2018.

JACKSON, L.; OWENS, M. Does oral care with chlorhexidine reduce ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated adults? **British Journal of Nursing**, v. 28, n. 11, p. 682-689, 2019.

JAIMES, F. et al. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in a developing country: Where is the difference? **Respiratory Medicine**, v. 101, n. 4, p. 762–767, 2007.

JERÔNIMO, L. S. et al. Association between periodontitis and nosocomial pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. **Oral Health & Preventive Dentistry**, v. 18, n. 1, p. 11-17, 2020.

JOHANSON, W. G. et al. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. **Annals of Internal Medicine**, v. 77, n. 5, p. 701–706, 1972.

JONES, D. J; MUNRO, C. L.; GRAP, M. J. Natural history of dental plaque accumulation in mechanically ventilated adults: a descriptive correlational study. **Intensive Critical Care Nursing**, v. 27, n. 6, p. 299-304, 2011.

KALIL, A. C. et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. **Clinical Infectious Diseases**, v. 63, n. 5, p. e61–e111, 2016.

KALLET, R. H.; QUINN, T. E. The gastrointestinal tract and ventilator-associated pneumonia. **Respiratory Care**, v. 50, n. 7, p. 910-921-923, 2005.

KHORVASH, F. et al. The comparison between proton pump inhibitors and sucralfate in incidence of ventilator associated pneumonia in critically ill patients. **Advanced Biomedical Research**, v. 3, p. 52, 2014.

KISHI, M. et al. Prediction of periodontopathic bacteria in dental plaque of periodontal healthy subjects by measurement of volatile sulfur compounds in mouth air. **Archives of Oral Biology**, v. 58, n. 3, p. 324-330, 2013.

KLOMPAS, M. et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 35, n. 8, p. 915-936, 2014a.

KLOMPAS, M. et al. Reappraisal of routine oral care with chlorhexidine gluconate for patients receiving mechanical ventilation: systematic review and meta-analysis. **JAMA Internal Medicine**, v. 174, n. 5, p. 751-761, 2014b.

KLOMPAS, M. et al. Associations between ventilator bundle components and outcomes. **JAMA Internal Medicine**, v. 176, n. 9, p. 1277-1283, 2016.

KLOMPAS, M. Prevention of Intensive Care Unit-Acquired Pneumonia. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 40, n. 4, p. 548-557, 2019.

GÜLER E. K.; TÜRK G. Oral Chlorhexidine Against Ventilator-Associated Pneumonia and Microbial Colonization in Intensive Care Patients. **Western Journal Nursing Research**, v. 41, n. 6, p. 901-919, 2019.

KOFF, M. D. et al. Reduction in ventilator associated pneumonia in a mixed intensive care unit after initiation of a novel hand hygiene program. **Journal of Critical Care**, v. 26, n. 5, p. 489-495, 2011.

KOLENBRANDER, P. E. Oral microbial communities: biofilms, interactions, and genetic systems. **Annual Review Microbiology**, n. 54, p. 413-437, 2000.

KOLLEF, M. H.; HAMILTON, C. W.; ERNST, F. R. Economic Impact of Ventilator-Associated Pneumonia in a Large Matched Cohort. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 33, n. 3, p. 250–256, 2012.

LABEAU, S. O. et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 11, n. 11, p. 845-854, 2011.

LI, J. et al. Oral topical decontamination for preventing ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Hospital Infection**, v. 84, n. 4, p. 283–293, 2013.

LICCARDO, D. et al. Periodontal Disease: A Risk Factor for Diabetes and Cardiovascular Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 6, p. 1414, 2019.

LINDHE, J. **Tratado de periodontologia clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan. 2018.

LLORENS-VILLAR, Y. et al. Antibiotic susceptibility trend before and after long-term use of selective digestive decontamination: a 16-year ecological study. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 74, n. 8, p. 2289-2294, 2019.

LOBO, M. G. et al. Treating periodontal disease in patients with myocardial infarction: A randomized clinical trial. **European Journal of Internal Medicine**, n. 71, p. 76-80, 2020.

LÖE, H. The gingival index, the plaque index and the retention index systems. **Journal of Periodontology**, v. 38, n. 6 suppl, p. 610-6, 1967.

LORENTE, L. et al. Ventilator-associated pneumonia with or without toothbrushing: a randomized controlled trial. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 31, n. 10, p. 2621-2629, 2012.

LUANGASANATIP, N. et al. Comparative efficacy of interventions to promote hand hygiene in hospital: systematic review and network meta-analysis. **BMJ**, n. 351, p. h3728, 2015.

- MAGILL, S. S. et al. Developing a new, national approach to surveillance for ventilator-associated events\*. **Critical Care Medicine**, v. 41, n. 11, p. 2467–2475, 2013.
- MAGILL, S. S. et al. Multistate point-prevalence survey of health care–associated infections. **The New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 13, p. 1198–1208, 2014.
- MARINO, P. J. et al. Community analysis of dental plaque and endotracheal tube biofilms from mechanically ventilated patients. **Journal of Critical Care**, n. 39, p. 149-155, 2017.
- MARINO, P. J. et al. Comparison of foam swabs and toothbrushes as oral hygiene interventions in mechanically ventilated patients: a randomised split mouth study. **BMJ Open Respiratory Research**, v. 3, n. 1, p. e00150, 2016.
- MARSH, P. D. Dental plaque as a microbial biofilm. **Caries Research**, v. 38, n. 3, p. 204-211, 2004.
- MATSUI, M. et al. Effects of tongue cleaning on bacterial flora in tongue coating and dental plaque: a crossover study. **BMC Oral Health**, v. 14, n. 4, 2014.
- MELO NETO, J. P. et al. Periodontal infections and community-acquired pneumonia: a case-control study. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 32, n. 1, p. 27-32, 2013.
- MELSEN, W. G. et al. Estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies. **Critical Care Medicine**, v. 39, n. 12, p. 2736–2742, 2011.
- MELSEN, W. G. et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 13, n. 8, p. 665–671, 2013.
- MERGENHAGEN, S. E. et al. Molecular basis of bacterial adhesion in the oral cavity. **Reviews of Infection Diseases**, n. 9 suppl, p. S467-S474, 1987.
- MOTA, E. C. et al. Incidência da pneumonia associada à ventilação mecânica em unidade de terapia intensiva. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 50, n. 1, p. 39–46, 2017.
- NEEDLEMAN, I. et al. The impact of hospitalization on dental plaque accumulation: an observational study. **Journal of Clinical Periodontology**, v. 39, n. 11, p. 1011-1016, 2012.
- NICOLOSI, L. N. et al. Effect of oral hygiene and 0.12% chlorhexidine gluconate oral rinse in preventing ventilator-associated pneumonia after cardiovascular surgery. **Respiratory Care**, v. 59, n. 4, p. 504-509, 2014.
- NIEDERMAN, M. S. Gram-negative colonization of the respiratory tract: pathogenesis and clinical consequences. **Seminars in Respiratory Infections**, v. 5, n. 3, p. 173-184, 1990.

OOSTDIJK, E. A. N. et al. Effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in ICUs: a randomized clinical trial. **JAMA**, v. 312, n. 14, p. 1429-1437, 2014.

OOSTDIJK, E. A. N. et al. Notice of retraction and replacement: oostdijk et al. effects of decontamination of the oropharynx and intestinal tract on antibiotic resistance in icus: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(14):1429-1437 **JAMA**, v. 317, n. 15, p. 1583-1584.

ORY, J. et al. Cost assessment of a new oral care program in the intensive care unit to prevent ventilator-associated pneumonia. **Clinical Oral Investigations**, v. 22, n. 5, p. 1945-1951, 2018.

ÖZÇAKA, Ö. et al. Chlorhexidine decreases the risk of ventilator-associated pneumonia in intensive care unit patients: a randomized clinical trial. **Journal of Periodontal Research**, v. 47, n. 5, p. 584-592, 2012.

PAJU, S.; SCANNAPIECO, F. A. Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections. **Oral Diseases**, V. 13, n. 6, p. 508-512, 2007.

PAPAZIAN, L.; KLOMPAS, M.; LUYT, C. E. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 5, p. 888-906, 2020.

PEARSON, L. S. A comparison of the ability of foam swabs and toothbrushes to remove dental plaque: implications for nursing practice. **Journal of Advanced Nursing**, v. 23, n. 1, p. 62-69, 1996.

PEÑUELAS, O. et al. Inter-country variability over time in the mortality of mechanically ventilated patients. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 3, p. 444-453, 2020.

PILEGGI, C. et al. Ventilator bundle and its effects on mortality among ICU patients: a metaanalysis. **Critical Care Medicine**, v. 46, n. 7, p. 1167-1174, 2018.

POBO, A. et al. A randomized trial of dental brushing for preventing ventilator-associated pneumonia. **Chest**, v. 136, n. 2, p. 433-439, 2009.

PRENDERGAST, V.; HALLBERG, I. R.; JAKOBSSON, U. Comparison of oropharyngeal and respiratory nosocomial bacteria between two methods of oral care: a randomized control trial. **The Journal of Neurological and Neurological Nursing**, v.1, n. 1, p. 10-18, 2012.

PRICE, R.; MACLENNAN, G.; GLEN, J. with SuDDICU Collaboration. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. **BMJ**, n. 348, p. g2197, 2014.

PUGIN, J. et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. **American Review of Respiratory Disease**, v. 143, n. 5, p. 1121-1129, 1991.

RABELLO, F.; ARAÚJO, V. E.; MAGALHÃES, S. Effectiveness of oral chlorhexidine for the prevention of nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia in intensive care units: overview of systematic reviews. **International Journal of Dental Hygiene**, v. 16, n. 4, p. 441-449, 2018.

RELLO, J. et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. **Chest**, v. 122, n. 6, p. 2115–2121, 2002.

REPER, P. et al. Improving the quality of the intensive care follow-up of ventilated patients during a national registration program. **Public Health**, n. 148, p. 159-166, 2017.

ROCHA, L. A. et al. Ventilator-associated pneumonia in an adult clinical-surgical intensive care unit of a Brazilian university hospital: incidence, risk factors, etiology, and antibiotic resistance. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 12, n. 1, p. 80-5, 2008.

ROMERO, D. M. P. et al. Effects of the implementation of a hand hygiene education program among ICU professionals: an interrupted time-series analysis. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 45, n. 5, p. e20180152, 2019.

ROSAN, B.; LAMONT, R. J. Dental plaque formation. **Microbes and Infection**, v. 2, n. 13, p. 1599-1607, 2000.

ROSENTHAL, V. D. et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. **American Journal of Infection Control**, v. 40, n. 5, p. 396-407, 2012.

ROSENTHAL, V. D. et al. International nosocomial infection control consortium report, data summary of 50 countries for 2010-2015: device-associated module. **American Journal of Infection Control**, v. 44, n. 12, p. 1495–1504, 2016.

SAFDAR, N.; CRNICH, C. J.; MAKI, D. G. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. **Respiratory Care**, v. 50, n. 6, p. 725-739, 2005.

SALDANHA, K. F. D. et al. Evaluation of the indicator oral hygiene critical patient. **Archives of Health Investigation**, v. 4, n. 6, p. 47-53, 2015.

SÁNCHEZ-RAMÍREZ, C. et al. Long-term use of selective digestive decontamination in an ICU highly endemic for bacterial resistance. **Critical Care**, v. 22, n. 1, p. 141, 2018.

SANDS, K. M. et al. Microbial profiling of dental plaque from mechanically ventilated patients. **Journal of Medical Microbiology**, n. 65, p. 147-59, 2016.

SANDS, K. M. et al. Respiratory pathogen colonization of dental plaque, the lower airways, and endotracheal tube biofilms during mechanical ventilation. **Journal of Critical Care**, n. 37, p. 30-7, 2017.

SANTOS-PAUL, M. A. et al. Cardiovascular risk reduction with periodontal treatment in patients on the waiting list for renal transplantation. **Clinical Transplantation**, v.

33, n. 8, p. e13658, 2019.

SASABUCHI, Y. et al. Risks and Benefits of Stress Ulcer Prophylaxis for Patients with Severe Sepsis. **Critical Care Medicine**, v. 44, n. 7, p. e464-e469, 2016.

SCANNAPIECO, F. A.; STEWART, E. M.; MYLOTTE, J. M. Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in medical intensive care patients. **Critical Care Medicine**, v. 20, n. 6, p. 740-745, 1992.

SCHEIE, A. A.; PETERSEN, F. C. The biofilm concept: consequences for future prophylaxis of oral diseases? **Critical Reviews in Oral Biology & Medicine**, v. 15, n. 1, p. 4-12, 2004.

SCHELD, W. M.; MANDELL, G. L. Nosocomial pneumonia: pathogenesis and recent advances in diagnosis and therapy. **Reviews of Infectious Diseases**, v. 13 Suppl 9, n. table 1, p. S743–S751, 1991.

SEGRS, P.; DE MOL, B. A. Prevention of ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery: prepare and defend! **Intensive Care Medicine**, v. 35, n. 9, p. 1497-1499, 2009.

SHABOT, M. M. et al. Using the Targeted Solutions Tool® to Improve Hand Hygiene Compliance Is Associated with Decreased Health Care-Associated Infections. **Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety**, v. 42, n. 1, p. 6-17, 2016.

SHAN, J.; CHEN, H. L.; ZHU, J. H. Diagnostic Accuracy of Clinical Pulmonary Infection Score for Ventilator-Associated Pneumonia: A Meta-analysis. **Respiratory Care**, v. 56, n. 8, p. 1087–1094, 2011.

SILVA, P.U.J. et al. Combination of toothbrushing and chlorhexidine compared with exclusive use of chlorhexidine to reduce the risk of ventilator-associated pneumonia: A systematic review with meta-analysis. **Clinics (São Paulo)**, v. 76, p. e2659, 2021.

SILVA PINTO, A. C. et al. Eficiência de diferentes protocolos de higiene bucal associados ao uso de clorexidina na prevenção da pneumonia associada à ventilação mecânica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 47, n. 1, p. e20190286, 2021.

SJÖGREN, P. et al. A systematic review of the preventive effect of oral hygiene on pneumonia and respiratory tract infection in elderly people in hospitals and nursing homes: effect estimates and methodological quality of randomized controlled trials. **Journal of American Geriatrics Society**, v. 56, n. 11, p. 2124-2130, 2008.

SMULDERS, K. et al. A randomized clinical trial of intermittent subglottic secretion drainage in patients receiving mechanical ventilation. **Chest**, v. 121, p. 858–862, 2002.

SÖDER, B.; MEURMAN, J. H.; SÖDER, P. Ö. Gingival inflammation associates with stroke--a role for oral health personnel in prevention: a database study. **PLoS One**, v. 10, n. 9, p. e0137142, 2015.

STEWART, P. S; COSTERTON, J. W. Antibiotic resistance of bacteria in biofilms. **Lancet**, v. 358, n. 9276, p. 135-138, 2001.

STRICH, J. R.; PALMORE, T. N. Preventing Transmission of Multidrug-Resistant Pathogens in the Intensive Care Unit. **Infectious Diseases Clinics of North America**, v. 31, n. 3, p. 535-550, 2017.

TAKAHAMA, A. et al. Analysis of oral risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. **Clinical Oral Investigation**, v. 25, n. 3, p. 1217-1222, 2021.

TATAKIS, D. N.; KUMAR, P. S. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. **Dental Clinics of North America**, v. 49, n. 3, p. 491-v, 2005.

TEJERINA, E. et al. Incidence, risk factors, and outcome of ventilator-associated pneumonia. **Journal of Critical Care**, v. 21, n. 1, p. 56–65, 2006.

TEN CATE, J. M. Biofilms, a new approach to the microbiology of dental plaque. **Odontology**, v. 94, n. 1, p. 1-9, 2006.

TORRES, A. et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. **Annals of Internal Medicine**, v. 116, n. 7, p. 540–543, 1992.

TORRES, A. et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). **European Respiratory Journal**, v. 50, n. 3, p. 1700582, 2017.

TUON, F. F. et al. Prospective, randomised, controlled study evaluating early modification of oral microbiota following admission to the intensive care unit and oral hygiene with chlorhexidine. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, n. 8, p. 159-163, 2017.

van der MAAREL-WIERINK, C. D. et al. Oral health care and aspiration pneumonia in frail older people: a systematic literature review. **Gerodontology**, v. 30, n. 1, p. 3-9, 2013.

VILELA, M. C. et al. Oral care and nosocomial pneumonia: a systematic review. **Einstein (São Paulo)**, v. 13, n. 2, p. 290-296, 2015.

VINCENT, J. et al. The prevalence of nosocomial infection in Intensive Care Units in Europe. Results of European prevalence of infection in intensive care (EPIC) study. EPIC International Advisory Committee. **Jama**, v. 274, n. 8, p. 639, 1995.

WANG, L. et al. Semi-recumbent position versus supine position for the prevention of ventilator-associated pneumonia in adults requiring mechanical ventilation (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, 2016.

WECKE, J. et al. A novel technique for monitoring the development of bacterial biofilms in human periodontal pockets. **FEMS Microbiology Letters**, v. 191, n. 1, p. 95-101, 2000.

WOLF, H. F.; HASSEL, T. M. **Manual de periodontia: fundamentos, diagnóstico, prevenção e tratamento.** Porto Alegre, RS: Artmed, 2008.

YE, Y. et al. A Contemporary Assessment of Acute Mechanical Ventilation in Beijing: Description, Costs, and Outcomes. **Critical Care Medicine**, v. 45, n. 7, p. 1160-1167, 2017.

ZANATTA, F. B. et al. Biofilm removal and gingival abrasion with medium and soft toothbrushes. **Oral Health Preventive Dentistry**, v. 9, n. 2, p. 177-183, 2011.

ZAND, F. et al. The effects of oral rinse with 0.2% and 2% chlorhexidine on oropharyngeal colonization and ventilator associated pneumonia in adults' intensive care units. **Journal of Critical Care**, n. 40, p. 318-322, 2017.

ZHANG, Z. et al. Comparison of the effect of oral care with four different antiseptics to prevent ventilator-associated pneumonia in adults: protocol for a network meta-analysis. **Systematic Reviews**, v. 6, n. 1, p. 103, 2017.

ZHENG, P. P. et al. Effect of oral administration of chlorhexidine gargle combined with toothbrushing on the prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Global Journal of Microbiology**, v. 1, n. 1, p. 2-10, 2020.

## **APÊNDICE A** - Association between oral health and ventilator-associated pneumonia: cohort study

### **ABSTRACT**

**Objective:** To describe the prevalence of dental and tongue plaque, and periodontal diseases in Mechanically Ventilated Patients (MVP), and the correlation of these conditions with the occurrence of Ventilator-Associated Pneumonia (VAP). **Methods:** This prospective cohort study included patients who received Mechanical Ventilation (MV) through an endotracheal tube. Patients were followed from day 0 (the first day under MV) to day 28, ICU discharge or death, whichever happened first. The following exposure variables were collected on day 1 and day 7 by trained dentists: number of teeth, Simplified Oral Hygiene Index (OHI-S), the presence of tongue plaque, and Löe Gingival Index (LGI). **Results:** The final cohort was composed of 55 patients, 11 who developed VAP and 44 who did not. On the first day of MV, 23.6% of the patients presented periodontal disease and 34.6% presented tongue plaque. On day 7, 77.8% of the patients in the VAP group had tongue plaque versus 36.7% in the non-VAP group ( $p=0.06$ ), and 44.4% in the VAP group had periodontal disease versus 13.3% in the non-VAP group ( $p=0.07$ ). The multivariable analysis showed that the tongue plaque on day 7, periodontal disease on day 1 and day 7 were independently associated with the occurrence of VAP, after adjustments for age and SAPS-3. **Conclusion:** it was found that a high prevalence of poor oral health and the presence of periodontal disease on the first and on the seventh day together with the occurrence of tongue plaque on the seventh day of MV were associated with a higher risk of VAP in critically ill patients.

### **INTRODUCTION**

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is among the most common hospital-acquired infection, and it is the most prevalent in critically ill patients<sup>(1,2)</sup>. VAP negatively impacts patient outcomes, increasing duration of mechanical ventilation and increasing ICU stay<sup>(3)</sup>. Mortality rates among patients who develop VAP range from 20% to 70%; however, the mortality directly attributed to this infection is still debated<sup>(3, 4)</sup>.

VAP develops mainly due to aspiration of pathogens that colonize the oral cavity and oropharynx<sup>(5)</sup>. During the ICU stay, patients present lower levels of immunoglobulin A, increased protease production, denuded mucous membranes, and increased pH in the oral cavity and oropharynx<sup>(6)</sup>. These factors favor the colonization by aerobic Gram-negative bacilli and *Staphylococcus aureus*, pathogens that are highly prevalent in critically ill patients<sup>(7)</sup>. The frequent use of broad-spectrum antibiotics, which disrupts the normal flora, increases the local colonization by these multi-resistant pathogens<sup>(8)</sup>. On the other hand, reduction of bacterial colonization with oral antiseptics, such as chlorhexidine and povidone-iodine, has been recommended as a preventive strategy for VAP<sup>(9, 10)</sup>.

It is well established the correlation between pneumonia and poor oral health, due to the increased number of pathogens present in the biofilm on dental and tongue plaques<sup>(11)</sup>. During the Mechanical Ventilation (MV), the endotracheal tube may hamper oral hygiene and limits its effects in reducing dental and tongue plaques accumulation and, therefore, increasing bacterial colonization<sup>(12)</sup>. This limitation can explain, at least partially, conflicting results among studies that have used mouth rinse, gel or swab with antiseptic to prevent VAP<sup>(10, 13)</sup>. Moreover, toothbrushing with or without antiseptics, compared to oral care without toothbrushing may reduce the incidence of VAP, as demonstrated by a meta-analysis of five randomized clinical trials<sup>(14)</sup>. This finding enforces the importance of bacterial biofilms present in dental and tongue plaques in the pathogenesis of VAP.

Therefore, the aim of this study is to describe the prevalence of dental and tongue plaque, and periodontal diseases in Mechanically Ventilated Patients (MVP), and the correlation of these conditions to VAP occurrence.

## **METHODS**

This prospective cohort study was carried out in the Intensive Care Unit (ICU) of the Teaching Hospital of the Federal University of Juiz de Fora (HU-UFJF), located in the city of Juiz de Fora, Brazil, between January of 2018 and December of 2019. This is a 9-bed medical-surgical ICU for adult patients, from a 150-bed teaching hospital. In the HU-UFJF ICU, a VAP prevention bundle has been implemented. The bundle includes: elevation of the head of the bed to 45°; daily interruption of sedation and daily assessment of readiness to extubate, oral care with chlorhexidine; acute gastroduodenal mucosal injury prophylaxis, and deep venous thrombosis

prophylaxis. Moreover, people must wear masks, gowns, and caps, for contact with patients from whom multidrug resistant pathogens were isolated.

The study was approved by the Human Research Ethics Committee of the HU-UFJF (Ruling no. 2,742,848). Written informed consent was obtained from close relatives of the patients.

### **Study cohort**

All patients admitted to the ICU during the study period were assessed for eligibility. We included patients aged 18 or older who received MV through an endotracheal tube. We excluded patients ventilated for less than 48 hours, patients who stayed for less than 5 days in the ICU, patients who had MV initiated before the ICU admission, patients in whom dental evaluation was not possible (e.g.: facial trauma or burns, oral bleeding), patients whose relatives denied informed consent, and those for whom palliative care was started by decision of the treatment team.

### **Variables**

On the day of admission to the ICU, clinical and demographic characteristics of the patients were collected, as well as the variables necessary for calculation of the severity scores Simplified Acute Physiology Score 3 (SAPS-3) and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), the reason for ICU admission (medical or surgical condition), and the occurrence of comorbidities.

Day 0 was the first day that a patient received MV, irrespective of the ICU admission date. From day 1 to day 28, patients were evaluated daily at 10 a.m., to verify if they were receiving antibiotics, vasopressors, sedatives, neuromuscular blockers, corticosteroids, proton pump inhibitors or histamine-2 blockers, and enteral feeding. It was assessed whether a patient was under MV or not daily, until day 28, hospital discharge or death.

The following exposure variables were collected: number of teeth, Simplified Oral Hygiene Index (OHI-S)<sup>(15, 16)</sup>, the presence of tongue plaque<sup>(17)</sup>, and Löe Gingival Index (LGI)<sup>(18, 19)</sup>. All these indexes were obtained on day1 and day 7 by trained dentists. All patients were assessed at 8 a.m., before the oral care done by the ICU nurses. The dentists who made the assessments were blinded for the patient's outcomes.

The oral hygiene status was measured using the OHI-S<sup>(16)</sup>. The six surfaces

examined by the OHI-S were selected from four posterior and two anterior teeth. For the identification of the plaque, a disclosing solution (fuchsin 0.7 %, Eviplac®)<sup>(17)</sup> was applied with cotton swabs on the buccal surface of the upper molars, lingual surface of the lower molars, labial surfaces of the upper right and the lower left central incisors. - This index was then measured on a scale of 0 to 3, as follows: 0 – absence of plaque; 1 – presence of plaque on up to 1/3 of tooth surface, 2 – presence of plaque on up to 2/3 of tooth surface; and 3 – presence of plaque on more than 2/3 of tooth surface. In the absence of the selected teeth, the remaining teeth of the same group in closest proximity were examined. For everyone, the scores were totaled and divided by the number of teeth evaluated<sup>(16, 18)</sup>.

The presence of tongue plaque was obtained using the Tongue Plaque Index (TPI): TPI 0, tongue plaque (-) and TPI 1, tongue plaque (+)<sup>(18)</sup>.

The gingival health of the patient was evaluated by the LGI which ranges from 0 to 3: 0 is given to normal gingiva, 1 is the score given when the gingiva is subject to mild inflammation (slight change in color, slight edema), 2 is the score for a moderately inflamed gingiva (redness, edema and glazing) and 3 is the score for severe inflammation (marked redness and edema, ulceration and a tendency to spontaneously bleed)<sup>(19, 20)</sup>. The patients were classified as having periodontal disease (LGI > 0) or not (LGI = 0).

## Outcomes

The primary outcome was the occurrence of VAP, defined by a new or progressive infiltrate in the chest X-ray, accompanied by at least two of the following findings: fever (temperature > 37.8°C) or hypothermia (temperature < 36.0°C); leukocytosis (> 12,000/mm<sup>3</sup>) or leukopenia (< 4,000/mm<sup>3</sup>); purulent tracheal secretions with semiquantitative culture showing growth of potentially pathogenic bacteria<sup>(1, 2)</sup>. The secondary outcomes were in-hospital mortality, and ICU mortality, ventilator-free days (number of days of unassisted breathing for at least 24 consecutive hours by day 28), ICU-free days (number of days alive and out of the ICU by day 28).

## Statistical analysis

The results were presented as median and Inter-Quartile Range (IQR), or frequency and proportions, as appropriate. For continuous variables, the group of

patients who developed VAP were compared with the group who did not develop VAP by the Wilcoxon Test. For categorical variables, the groups were compared by the chi-square test.

Multivariate logistic regression was performed to analyze if the exposure variables (number of teeth, simplified oral hygiene index tongue plaque, and LGI) were associated with the occurrence of VAP. We included age and SAPS-3 in the multivariable model based on their clinical relevance in the occurrence of VAP.

Values of  $p < 0.05$  were considered statistically significant. All analyses were performed with the Stata statistical package, version 15.1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

## RESULTS

During the study period, 282 patients were admitted to the HU-UFJF ICU, and 118 met the inclusion criteria. Sixty-three patients were excluded. The two most frequent reasons for exclusion were ICU stay for less than five days (31 patients) and decision for palliative care by the treatment team (25 patients). The final cohort was composed of 55 patients, 11 who developed VAP and 44 who did not develop VAP.

The main features of the patients at baseline are shown in Table 1. The median of age was 64 years (48 – 75), and 32 (58.2%) of the patients were males. The median of SAPS-3 at admission was 53 (40 – 63), and the median of SOFA on the day of intubation was 9 (6 – 11). There were no significant differences between the two groups regarding the analyzed variables.

Table 2 shows the results of oral evaluation in patients who developed VAP and in those who did not develop VAP. The number of teeth, number of edentulous patients, and the OHI-S were similar between the two groups. On day 7, 77.8% of the patients in the VAP group had tongue plaque versus 36.7% in the non-VAP group ( $p = 0.06$ ). The proportion of patients with periodontal disease was 44.4% in the VAP group versus 13.3% in the non-VAP group, on day 7 ( $p = 0.06$ ).

The multivariable analysis showed that tongue plaque on day 7, periodontal disease on day 1 and day 7 were independently associated with the occurrence of VAP, after adjustments for age and SAPS-3 (Table 3).

Table 4 shows the ventilator-free days, the ICU-free days, the in-hospital mortality, and the ICU mortality, in the two groups.

**Table 1.** Baseline patient characteristics

	Total sample (N = 55)	VAP group (N = 11)	Non-VAP group (N = 44)	p
Age, years	64 (48 - 75)	68 (52 - 81)	62 (46 - 73)	0.17
Males	32 (58.2)	7 (63.6)	25 (56.8)	0.68
BMI, kg/m <sup>2</sup>	22.4 (18.7 - 26.4)	24.8 (17.8 - 28.3)	22.3 (18.8 - 24.3)	0.69
SAPS-3 at admission	53 (40 - 63)	47 (40 - 56)	54 (40 - 64)	0.39
SOFA at intubation	9 (6 - 11)	10 (7 - 11)	9 (6 - 11)	0.55
Reason for ICU admission				0.26
Clinical	46 (83.6)	11 (100.0)	35 (79.6)	
Surgery	9 (16.4)	0 (0)	9 (20.4)	
Comorbidities				
Hypertension	28 (50.9)	7 (63.4)	21 (47.7)	0.35
Diabetes	17 (30.9)	3 (27.3)	14 (31.8)	0.77
Pulmonary disease	8 (14.6)	1 (9.1)	7 (15.9)	0.57
Heart failure	8 (14.6)	2 (18.2)	6 (13.6)	0.70
Chronic kidney disease	9 (16.4)	2 (18.2)	7 (15.9)	0.86
Solid neoplasia	11 (20.0)	2 (18.2)	9 (20.5)	0.55
Immunosuppression	16 (29.2)	1 (9.1)	15 (34.1)	0.10
Treatments during ICU stay				
Corticosteroids	44 (80.0)	9 (81.8)	35 (79.6)	0.87
Neuromuscular blockers	46 (83.6)	9 (81.8)	37 (84.1)	0.86
Vasopressors	36 (65.5)	7 (63.4)	29 (65.9)	0.89
Antibiotics	44 (80.0)	9 (81.8)	35 (79.6)	0.87
Proton pump inhibitors	55 (100.0)	11 (100)	44 (100)	1
Enteral feeding	55 (100.0)	11 (100)	44 (100)	1
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	280 (186 - 355)	209 (170 - 348)	285 (218 - 358)	0.31
Crs	30 (24 - 40)	31 (22 - 42)	29 (24 - 39)	0.76

BMI: body mass index; Crs: respiratory system compliance; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: ratio of partial pressure arterial oxygen and fraction of inspired oxygen; SAPS-3: simplified acute physiology score 3; SOFA: sequential organ failure assessment; VAP: ventilator-associated pneumonia. Values expressed as n (%) or median (IQR).

**Table 2** - Number of teeth, number of edentulous patients, OHI-S, proportion of patients with tongue plaque, and LGI in patients who developed or not VAP

	Total sample (N = 55)	VAP group (N = 11)	Non-VAP group (N = 44)	p
Number of teeth	15.0 (0-23.0)	7.0 (0-22.0)	16.5 (0-23.5)	0.53
Number of edentulous patients	19 (34.6%)	3 (27.3%)	16 (36.4%)	0.57
OHI-S on day 1	0.67 (0-1.83)	0.67 (0-1.67)	0.75 (0-2.59)	0.75
OHI-S on day 7	1 (0-2.17)	1 (0-2.67)	1 (0-2.00)	0.55
Patients with tongue plaque on day 1	19 (34.6%)	6 (54.6%)	13 (29.6%)	0.16
Patients with tongue plaque on day 7	18 (46.2%)	7 (77.8%)	11 (36.7%)	0.06
Patients with periodontal disease on day 1	13 (23.6%)	5 (45.5%)	8 (18.2%)	0.11
Patients with periodontal disease on day 7	8 (20.5%)	4 (44.4%)	4 (13.3%)	0.07

OHI-S: simplified oral hygiene index; VAP: ventilator-associated pneumonia.  
Values expressed as n (%) or median (IQR).

**Table 3** - Univariate and multivariate logistic regression for the association of VAP with the number of teeth, number of edentulous patients, OHI-S, tongue plaque, and periodontal disease

	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	Odds ratio (IC-95%)	p	Odds ratio (IC-95%)	p
Number of teeth	0.97 (0.91 – 1.03)	0.34	1.01 (0.93 – 1.09)	0.89
Number of edentulous patients	1.52 (0.35 – 6.58)	0.57	3.71 (0.67 – 20.67)	0.13
OHI-S on day 1	0.77 (0.41 – 1.44)	0.41	0.97 (0.46 – 2.04)	0.94
OHI-S on day 7	1.16 (0.61 – 2.18)	0.65	1.70 (0.78 – 3.70)	0.18
Patients with tongue plaque on day 1	2.86 (0.74 – 11.06)	0.13	3.88 (0.88 – 17.15)	0.07
Patients with tongue plaque on day 7	6.05 (4.06 – 34.38)	0.04	8.49 (1.08 – 66.76)	0.04
Patients with periodontal disease on day 1	3.75 (0.91 – 15.40)	0.07	6.85 (1.25 – 37.66)	0.03
Patients with periodontal disease on day 7	5.2 (0.96 – 28.02)	0.06	8.57 (1.03 – 71.31)	0.047

OHI-S: simplified oral hygiene index

The multivariable analyses were adjusted for age and SAPS-3 (simplified acute physiology score 3)

**Table 4** - Ventilator-free days, ICU-free days, in-hospital mortality, and ICU mortality, in the two groups

	Total sample (N = 55)	VAP group (N = 11)	Non-VAP group (N = 44)	p
Ventilator-free days	0 (0 – 14)	3 (0 – 9)	0 (0 – 15)	0.67
ICU-free days	0 (0 – 4)	0 (0 – 0)	0 (0 – 9.5)	0.03
ICU mortality	23 (41.8%)	3 (27.3%)	20 (45.5%)	0.33
In hospital mortality	32 (58.2%)	8 (72.7%)	24 (54.6%)	0.33

VAP: ventilator-associated pneumonia  
 Values expressed as n (%) or median (IQR).

## DISCUSSION

In this study, it was observed a high prevalence of poor oral health in patients in the ICU under MV. On the first day of MV, 23.6% of the patients presented periodontal disease, and 34.6% presented tongue plaque. After 7 days under MV, the prevalence of periodontal disease was 20.5%, and of tongue plaque was 46.2%. Moreover, it was also found that the presence of periodontal disease on the first and on the seventh day of MV and the presence of tongue plaque on the seventh day of MV were associated with a higher risk of VAP.

Other studies have demonstrated high prevalence of periodontal disease, dental and tongue plaques in patients admitted to ICU <sup>(11, 21)</sup>. Furthermore, during the MV, the orotracheal tube hampers the oral hygienization, which, in several times, is restricted to rinsing the oral cavity with a spatula wrapped in dressing soaked with antiseptic solution<sup>(22)</sup>. This oral hygiene procedure may be not effective in removing dental and tongue plaques<sup>(23)</sup>. In our ICU, for instance, the bundle for VAP prevention includes oral hygiene with chlorhexidine with a spatula done by the nurse twice a day. In spite of this procedure, there was no significant reduction neither in the tongue plaque prevalence nor in the OHI-S after seven days under MV.

Additional factors may contribute to maintain the plaques and the bacterial biofilms within them, such as the impairment of salivary flow, lower levels of immunoglobulin A, increased protease production, increased pH in the oral cavity and oropharynx<sup>(6)</sup>. However, these factors are inherent to the critical conditions of these patients and their therapeutic needs. Therefore, adding toothbrushing or other procedure to remove the plaques mechanically might be feasible options to improve the oral health and to prevent VAP<sup>(24)</sup>.

In patients admitted to the ICU and under MV, the microbiota of the dental and tongue plaques changes, shifting to a higher prevalence of Gram-negative bacilli and

staphylococcus aureus, which are pathogens associated with VAP<sup>(25)</sup>. In a prospective cohort study (N = 107), Sands et al.<sup>(26)</sup> demonstrated that the number of patients with plaques colonized with *Pseudomonas aeruginosas* and *Staphylococcus aureus* increased during their stay in the ICU under MV. VAP occurred in 41 (38%) patients, and among them, 24 had the same pathogen within the dental plaque and the lower respiratory tract. In another prospective cohort study of patients mechanically ventilated, Heo et al.<sup>(27)</sup> demonstrated that the pathogens isolated from the bronchoalveolar lavage of patients who developed VAP were mostly genetically indistinguishable from the pathogens isolated from dental plaques of the same patients. These findings suggest that plaques in the oral cavity are an important reservoir for pathogens that may cause VAP.

In our cohort, the presence of periodontal disease on day 1 and day 7 of MV and presence of tongue plaque on day 7 were associated with VAP. These results are in line with the literature which shows that poor oral health increases the risk of VAP<sup>(28-30)</sup>. For instance, among critically ill patients under MV, Takahama Jr et al.<sup>(28)</sup> demonstrated that patients with tongue plaque on the first day of ICU developed more VAP than those without this condition (20.1% vs. 14.0%,  $p = 0.02$ ), and that the presence of tongue plaque was identified as an independent risk factor for VAP by logistic regression (OR = 1.61, 95% confidence interval between 1.03 and 2.51). The presence of oral bleeding, a clinical sign of periodontal disease, was also associated with a higher risk for VAP (OR = 1.69, 95% confidence interval between 1.08 and 2.66)<sup>(28)</sup>. In a case-control study, Gomes-Filho et al.<sup>(29)</sup> demonstrated that patients with periodontal disease have a higher risk for nosocomial pneumonia, even after adjusting for possible confounding variables (OR = 2.88, 95% confidence interval between 1.59 and 5.19)<sup>(29)</sup>. This association between periodontal disease and higher risk for VAP was confirmed in a meta-analysis of five observational studies (OR = 2.55, 95% confidence interval between 1.68 and 3.86)<sup>(30)</sup>.

The main hypothesis to explain the association between oral plaques and periodontal disease and higher risk for VAP is that these conditions constitute a reservoir of pathogenic bacteria, which can be aspirated into the respiratory tract and cause VAP<sup>(31, 32)</sup>. Bacteria within these plaques might be resistant to the action of the antiseptic applied to the oral cavity, a fact that can explain negative results of studies that evaluated the effects of oral hygiene with chlorhexidine to prevent VAP<sup>(33)</sup>. Conversely, adding toothbrushing to the oral hygienization might increase the

efficacy in removing these biofilms and preventing VAP. A Cochrane meta-analysis that evaluated five randomized clinical trials (910 patients) showed that adding toothbrushing to the oral hygiene care reduced the incidence of VAP (RR = 0.61, 95% confidence interval between 0.41 and 0.91), compared to oral hygiene care without toothbrushing. The meta-analysis also showed reduction in the ICU stay with the addition of toothbrushing to the oral hygiene care, despite having no impact in the mortality rate<sup>(10)</sup>. However, some of the studies included in the meta-analysis presented high risk of bias, as well as a substantial heterogeneity among them. Therefore, the certainty of this evidence was considered low, suggesting that more studies are necessary to determine the importance of mechanical removal of biofilms in the oral cavity in the prevention of VAP.

This study has several limitations that must be considered. 1. The sample size was small and may have been insufficient to detect associations between dental plaque and VAP. Moreover, the small sample size limited the number of variables that could be included in the multivariable analysis and may have prevented identifying possible confounders associated both with poor oral health and VAP. 2. Given the observational nature of the study, the correlations between tongue plaque or periodontal disease and VAP do not indicate causality. Furthermore, it was not identified the pathogens present within the plaques and periodontal disease as well as the correlation of the pathogens present in the oral cavity with those that caused VAP. 3. Since it was a single-center study, its results should be extrapolated with caution.

In conclusion, it was found that a high prevalence of poor oral health and the presence of periodontal disease on the first and on the seventh day together with the occurrence of tongue plaque on the seventh day of MV were associated with a higher risk of VAP in critically ill patients.

## REFERENCES

1. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Napolitano of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 1;63(5):e61-e111.
2. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management

of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017 Sep 10;50(3):1700582.

3. Olivieri A, Del Monte D, Benacchio L, Bonvicini D, Baiocchi M, Allegri C, et al. An Observational Veneto Research on Ventilator-Associated Pneumonia (OVerVAP): attributable mortality and cumulative incidence of ventilator-associated pneumonia. *Minerva Anestesiol*. 2018;84(07):811–9.
4. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, Wilhelmina G, Bergmans DCJJ, Camus C, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(08):665-71.
5. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. *Respir Care*. 2005 Jun;50(6):725-39.
6. Williams DW, Lewis MAO, Marino PJ, Wise MP. The oral cavity, Biofilms and ventilator-associated pneumonia. *Curr Respir Med Rev*. 2012;8:163-9.
7. Messika J, La Combe B, Ricard JD. Oropharyngeal colonization: epidemiology, treatment and ventilator-associated pneumonia prevention. *Ann Transl Med*. 2018 Nov;6(21):426.
8. Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation*. 2000;101(25):2916–21.
9. Labeau S, Van de Vyver K, Brusselaers N, Vogelaers D, Blot SI. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(11):845–54.
10. Hua F, Xie H, Worthington HV, Furness S, Zhang Q, Li C. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD008367. Published 2016 Oct 25. doi:10.1002/14651858.CD008367.pub3
11. Scannapieco FA, Stewart EM, Mylotte JM. Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in medical intensive care patients. *Crit Care Med*. 1992 Jun;20(6):740-5. doi: 10.1097/00003246-199206000-00007. PMID: 1597025.
12. 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*. 2004 Dec;98(6):665-72. doi: 10.1016/j.tripleo.2004.06.005. PMID: 15583538.

13. Klompas M, Speck K, Howell MD, Greene LR, Berenholtz SM. Reappraisal of routine oral care with chlorhexidine gluconate for patients receiving mechanical ventilation: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2014;174(5):751-61. doi:10.1001/jamainternmed.2014.359.
14. Zhao T, Wu X, Zhang Q, Li C, Worthington HV, Hua F. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020, Issue 12. Art. No.: CD008367.
15. Greene JC, Vermillion JR. The simplified oral hygiene index. *J Am Dent Assoc.* 1964;68:7-13. doi: 10.14219/jada.archive.1964.0034.
16. Chetrus V, Ion R. Dental plaque: classification, formation and identification. *Int. J. Med. Dent* 2013;17(2):139-43.
17. Saldanha KFD, Costa DC, Pinto SF, Jardim ECG. Evaluation of the indicator oral hygiene critical patient. *Arch Health Invest.* 2015;4(6):47-53.
18. Adachi M, Ishihara K, Abe S, Okuda K. Professional oral health care by dental hygienists reduced respiratory infections in elderly persons requiring nursing care. *Int J Dent Hyg.* 2007 May;5(2):69-74. doi: 10.1111/j.1601-5037.2007.00233.x.
19. Löe H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. *J Periodontol.* 1967 Nov-Dec;38(6):Suppl:610-6. doi: 10.1902/jop.1967.38.6.610.
20. Marino PJ, Hannigan A, Haywood S, Cole JM, Palmer N, Emanuel C, et al. Comparison of foam swabs and toothbrushes as oral hygiene interventions in mechanically ventilated patients: a randomised split mouth study. *BMJ Open Respir Res.* 2016 Oct 14;3(1):e000150. doi: 10.1136/bmjresp-2016-000150.
21. Fourrier F, Duvivier B, Boutigny H, Roussel-Delvallez M, Chopin C. Colonization of dental plaque: a source of nosocomial infections in intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 1998;26(2):301-8.
22. Grap MJ, Munro CL, Ashtiani B, Bryant S. Oral care interventions in critical care: frequency and documentation. *Am J Crit Care.* 2003;12(2):113-8.
23. Jones DJ, Munro CL, Grap MJ. Natural history of dental plaque accumulation in mechanically ventilated adults: a descriptive correlational study. *Intensive Crit Care Nurs.* 2011;27(6):299-304.
24. Lorente L, Lecuona M, Jimenez A, Palmero S, Pastor E, Lafuente N, et al. Ventilator-associated pneumonia with or without toothbrushing: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31(10):2621-9.
25. Tuona FF, Gavrilkoa O, Almeida S, Sumic ER, Alberto T, Rocha JL, et al. Prospective, randomised, controlled study evaluating early modification of oral

- microbiota following admission to the intensive care unit and oral hygiene with chlorhexidine. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017;8:159-63.
26. Sands KM, Wilson MJ, Lewis MAO, Wise MP, Palmer N, Hayes AJ, et al. Respiratory pathogen colonization of dental plaque, the lower airways, and endotracheal tube biofilms during mechanical ventilation. *J Crit Care*. 2017;37:30-7.
  27. 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*. 2008;47(12):1562-70.
  28. Takahama Jr A. Analysis of oral risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Clin Oral Investig*. 2020; 1–6.
  29. Gomes-Filho IS, Oliveira TFL, Cruz SS, Passos-Soares JS, Trindade SC, Oliveira MT, et al. Influence of periodontitis in the development of nosocomial pneumonia: a case control study. *J Periodontol*. 2014;85(5):e82-90.
  30. Jeronimo LS, Abreu LG, Cunha FA, Lima RPE. Association Between. Periodontitis and Nosocomial Pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Oral Health Prev Dent*. 2020;18(1):11-7.
  31. 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*. 2004; 98(6):665-72.
  32. Paju S, Scannapieco FA. Oral biofilms, periodontitis, and pulmonary infections. *Oral Dis* 2007; 13(6): 508-12.
  33. Fourrier F, Dubois D, Pronnier P, Herbecq P, Leroy O, Desmettre T, et al. Effect of gingival and dental plaque antiseptic decontamination on nosocomial infections acquired in the intensive care unit: a double-blind placebo-controlled multicenter study. *Crit Care Med*. 2005;33(8):1728-35.

**APÊNDICE B** – Ficha Clínica Odontológica

**Ficha Clínica Odontológica**

- Prontuário de correlação: \_\_\_\_\_

-Nome: \_\_\_\_\_

- Sexo: ( )Feminino ( ) Masculino

- Idade: \_\_\_\_\_

- Motivo da internação/diagnóstico: \_\_\_\_\_

- Data da Internação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_:\_\_\_\_

- Ventilação Mecânica (VM): ( )Sim ( )Não Data de intubação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data de extubação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

- Odontograma: (Ausente – X)

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

- Número de dentes presentes: \_\_\_\_\_

- Produto utilizado para higiene bucal: \_\_\_\_\_

- Índice de Higiene Oral Simplificado (IHOS)

IHOS		
Dia em VM	1°	7°
Dente avaliado		
11 ( )		
31 ( )		
16 ( )		
26 ( )		
36 ( )		
46 ( )		

- Índice Gengival de Løe (IG)

Dia	1°	7°
IG		

- Índice de Placa na Língua (IPL)

Dia	1°	7°
IPL		

## ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HU-UFJF



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação da correlação da presença de placa dental na cavidade oral de pacientes em ventilação mecânica e a ocorrência de pneumonia

**Pesquisador:** Bruno do Valle Pinheiro

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 90753318.2.0000.5133

**Instituição Proponente:** UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.742.848

#### Apresentação do Projeto:

Pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) é uma das infecções mais comuns nas unidades de terapia intensiva (UTI). Apesar da adoção de medidas preventivas, PAV continua a ocorrer em 9% a 27% dos pacientes ventilados mecanicamente e constitui-se na principal indicação de antibióticos nos pacientes críticos. A mortalidade atribuída à PAV varia entre 20% a 80% sendo maior do que as atribuídas às demais infecções hospitalares, além disso a presença de placa bacteriana tem sido correlacionada com a ocorrência de PAV. Estudo de coorte prospectiva, será

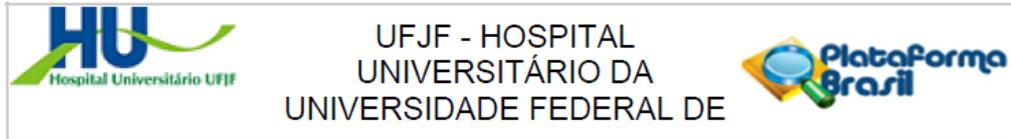
conduzido na UTI do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, entre outubro de 2017 e agosto de 2018. Serão incluídos os pacientes acima de 18 anos em ventilação mecânica e com expectativa de permanecerem recebendo este suporte por pelo menos 48 horas. Os pacientes serão acompanhados em relação à ocorrência de PAV. Serão avaliados quanto: o número de dentes, a quantidade de placa dental pelo

índice de higiene bucal simplificado, a presença de doença periodontal e o índice de placa na língua. Estas avaliações serão realizadas sempre às 20 horas e repetidas a cada 7 dias, por 28 dias ou até a alta da UTI ou óbito, o que ocorrer primeiro.

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

**Endereço:** Rua Catulo Breviglieri, s/n  
**Bairro:** Santa Catarina **CEP:** 36.036-110  
**UF:** MG **Município:** JUIZ DE FORA  
**Telefone:** (32)4009-5217 **E-mail:** cep.hu@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 2.742.848

Avaliar a correlação entre o índice de placa bacteriana na cavidade oral e a ocorrência de pneumonia associada à ventilação mecânica, dentro dos primeiros 28 dias de ventilação mecânica.

Objetivo Secundário:

Avaliar a correlação entre o índice de placa bacteriana na cavidade oral e: 1. A ocorrência de pneumonia associada à ventilação mecânica durante a internação na UTI, 2. A duração da ventilação mecânica, 3. A duração da internação na UTI, 3. A mortalidade na UTI e hospitalar.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos:

Os riscos são considerados mínimos uma vez que não será feito nenhum exame a mais em relação aos que já são feitos como parte dos cuidados na UTI e não haverá nenhuma mudança no tratamento e nos cuidados que o paciente já recebe na UTI.

Benefícios:

O estudo trará melhoria do conhecimento sobre quais os melhores cuidados orais podem ser utilizados, para prevenir a ocorrência de pneumonia associada à ventilação mecânica

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O presente projeto visa evidenciar que a presença de placa bacteriana é fator de risco para o desenvolvimento de pneumonia associada à ventilação mecânica.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Informações Básicas do Projeto PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_973831.pdf

TCLE.pdf

TCLE.docx

declainfraestrutura.pdf

aproviabilidadefinanc.pdf

cronograma.pdf

Novadeclaracaoinfra.pdf

termoconfidencsigilo.pdf

orcamento.pdf

Cronograma.docx

projeto.pdf

cartacep.pdf

Cronograma.docx

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n

Bairro: Santa Catarina

CEP: 36.036-110

UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)4009-5217

E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 2.742.848

projeto.docx  
 curriculo.pdf  
 termoconfidencsigilo.pdf  
 Lattes.docx  
 folharosto.pdf

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

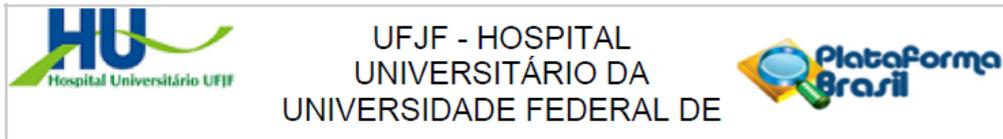
Diante do exposto, o projeto está aprovado, pois está de acordo com os princípios éticos norteadores da ética em pesquisa estabelecido na Res. 466/12 CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS, segundo este relator, aguardando a análise do Colegiado. Data prevista para o término da pesquisa: / /

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_973831.pdf	01/06/2018 22:16:34		Aceito
Outros	cartacep.pdf	01/06/2018 22:14:08	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito
Outros	curriculo.pdf	01/06/2018 22:13:14	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Novadeclaracaoinfra.pdf	01/06/2018 22:12:48	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	01/06/2018 22:12:28	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	01/06/2018 22:12:14	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.pdf	01/06/2018 22:11:56	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	01/06/2018 22:11:45	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n  
 Bairro: Santa Catarina CEP: 36.036-110  
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA  
 Telefone: (32)4009-5217 E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br



Continuação do Parecer: 2.742.848

Cronograma	cronograma.pdf	01/06/2018 22:11:30	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	01/06/2018 22:10:49	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito
Outros	aproviabilidadefinanc.pdf	27/02/2018 21:19:55	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	27/02/2018 21:18:31	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termoconfidencsigilo.pdf	27/02/2018 21:18:15	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	27/02/2018 21:06:21	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

JUIZ DE FORA, 28 de Junho de 2018

---

**Assinado por:**  
**Leticia Coutinho Lopes Moura**  
**(Coordenador)**

Endereço: Rua Catulo Breviglieri, s/n  
 Bairro: Santa Catarina CEP: 36.036-110  
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA  
 Telefone: (32)4009-5217 E-mail: cep.hu@uffj.edu.br

## ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

	<b>HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA</b> Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HU-UFJF	
---	---	---

UNIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS – HU-CAS-UFJF

Pesquisador Responsável: Bruno do Valle Pinheiro

Endereço: Rua Benjamin Constant, 1044/1001

CEP: 36015-400 Juiz de Fora – MG

Fone: (32) 99977-6584 E-mail: bvallepinheiro@gmail.com

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

O Sr. (a) (ou o seu parente de primeiro grau) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa **“AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO DA PRESENÇA DE PLACA DENTAL NA CAVIDADE ORAL DE PACIENTES EM VENTILAÇÃO MECÂNICA E A OCORRÊNCIA DE PNEUMONIA”**. Neste estudo pretendemos avaliar a relação entre a placa bacteriana na cavidade oral e a ocorrência de pneumonia associada à ventilação mecânica (“respiração por aparelhos”). O motivo que nos leva a realizar este estudo é investigar se a presença de placa dental pode aumentar o risco de ocorrer pneumonia em pacientes em ventilação mecânica (“respiração por aparelhos”) e também para que possamos desenvolver melhores estratégias para prevenir esta pneumonia. Neste estudo avaliaremos: o número de dentes presente na boca, a quantidade de placa dental nos dentes e na língua e também se o paciente apresenta inflamação da gengiva.

Neste estudo, os pacientes incluídos serão acompanhados durante 28 dias ou até a saída da UTI. Os seguintes dados serão registrados: informações dos prontuários, números de dentes presentes na boca, índice de higienização oral que serve para avaliar a quantidade de placa dental nos dentes, índice gengival para avaliar se tem inflamação na gengiva, índice de placa da língua para avaliar a quantidade de placa na língua, tempo de permanência de internação na UTI, tempo de permanência em ventilação mecânica e se ocorreu ou não pneumonia.

Os pacientes internados na UTI do HU–UFJF que forem entubados serão avaliados inicialmente após as primeiras 24 horas da entubação, quando serão coletados todos os dados citados acima da seguinte maneira: após a correta higienização das mãos e colocação de luvas, o pesquisador realizará a contagem do número de dentes presentes na boca do paciente; depois, com o auxílio de um swab (um tipo de cotonete), ele aplicará uma substância (fucsina) que não oferece nenhum risco e serve apenas para colorir a placa dental, permitindo a avaliação visual da quantidade de placa presente; finalmente, o pesquisador verificará se há placa bacteriana na superfície da língua e se há inflamação gengival. Estes dados serão

coletados semanalmente por 28 dias ou enquanto o paciente estiver na UTI. Todos estes procedimentos não são invasivos e podem causar apenas um leve desconforto.

Alguns dados do estudo serão retirados dos prontuários dos pacientes e, por isso, solicitamos autorização para olharmos seu prontuário (ou de seu parente de primeiro grau). Os dados retirados do prontuário serão: nome, idade, número do prontuário, sexo, data de admissão na UTI, diagnóstico inicial, data da entubação, período de internação, período de ventilação mecânica, resultado do lavado traqueal e se ocorreu pneumonia ou não. O manuseio dos prontuários será feito dentro da UTI, para reduzir os riscos de extravio dos mesmos. Nenhum dado que permita a identificação do paciente será colhido, garantindo a sua privacidade.

Não será feito nenhum exame a mais em relação aos que já são feitos como parte dos cuidados na UTI. Não haverá nenhuma mudança no tratamento e nos cuidados que o paciente já recebe na UTI. Não há previsão de danos com a pesquisa, mas se houver algum dano decorrente do estudo, ele será ressarcido pelo pesquisador principal.

Como benefícios, o estudo trará melhoria do conhecimento sobre quais os melhores cuidados orais podem ser utilizados, para prevenir a ocorrência de pneumonia associada à ventilação mecânica.

Para participar deste estudo você (ou seu parente de primeiro grau) não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. O Sr. (a) será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar (ou aceitar ou recusar a participação de seu parente de primeiro grau). Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação (ou de seu parente de primeiro grau) a qualquer momento. A sua participação (ou de seu parente de primeiro grau) é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) (ou seu parente de primeiro grau) é atendido (a) pelo pesquisador, que tratará a identidade do participante com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição (ou a de seu parente de primeiro grau) quando finalizada. Seu nome (ou de seu parente de primeiro grau) ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão (ou a de seu parente de primeiro grau). O(A) Sr(a) (ou seu parente de primeiro grau) não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, na Unidade de Cuidados Intensivos do HUCAS da UFJF e a outra será fornecida ao Sr.(a).

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado (a) dos objetivos do estudo **“AVALIAÇÃO DA CORRELAÇÃO DA PRESENÇA DE PLACA DENTAL NA CAVIDADE ORAL DE PACIENTES EM VENTILAÇÃO MECÂNICA E A OCORRÊNCIA DE PNEUMONIA”**, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar (ou de permitir a participação de meu parente de primeiro grau), se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo (ou que meu parente de primeiro grau participe). Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2016.

\_\_\_\_\_  
Nome e assinatura do responsável /Representante

\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Nome e assinatura do pesquisador

\_\_\_\_\_  
Data

\_\_\_\_\_  
Nome e assinatura da testemunha

\_\_\_\_\_  
Data

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o:

CEP HU-UFJF – Comitê de Ética em Pesquisa HU/UFJF  
Hospital Universitário Unidade Dom Bosco, 2o. Andar  
Fone 4099-5336  
E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br