

Aluno:	Flavia Rabello
Orientador:	Profa. Dra. Sérgio Maria Starling Magalhães
Título da Dissertação:	Efetividade da clorexidina na prevenção de pneumonia nosocomial em unidades de terapia intensiva: <i>overview</i>
Data de defesa:	29/01/2016

PRODUTO TÉCNICO

PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

EFETIVIDADE DA CLOREXIDINA NA PREVENÇÃO DE PNEUMONIA NOSOCOMIAL EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA

Flávia Rabello¹

Vânia Eloisa de Araújo²

Sérgia Maria Starling Magalhães³

Belo Horizonte – MG

-
1. Programa de pós-graduação em Odontologia em Saúde Pública/ Mestrado Profissional.
 2. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais.
 3. Programa de pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica; Faculdade de Farmácia; Universidade Federal de Minas Gerais.

RESUMO

Intensidade das recomendações: Forte a favor da clorexidina para pacientes de cirurgia cardíaca eletiva e fraca a favor da clorexidina para pacientes com condições clínico-cirúrgicas variadas.

Agente farmacológico: Clorexidina

Indicação: Higiene bucal de paciente em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

Caracterização do agente farmacológico: A clorexidina é um detergente catiônico bis-biguanida, com ação bactericida em altas concentrações e ação bacteriostática em baixas concentrações. Possui alta substantividade e efeitos adversos leves e reversíveis.

Pergunta: A higiene bucal com clorexidina, em pacientes em Unidades de Terapia Intensiva, é efetiva na prevenção de pneumonia nosocomial e pneumonia associada à ventilação, quando comparada a placebo, ou outros antissépticos ou cuidado padrão de higiene bucal das instituições?

Busca e análise de evidências científicas: Foi realizada uma busca eletrônica de artigos relevantes publicados até 16 de junho de 2015, nas bases de dados *PubMed*, *Lilacs*, *Centre of Reviews and Dissemination (CRD)*, *Cochrane Library* e *CINHAL*. Não houve restrição quanto ao idioma, ao ano de publicação e a faixa etária dos pacientes incluídos nos estudos das revisões. Para avaliação da qualidade da evidência foi utilizado o sistema GRADE.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram analisadas 16 revisões sistemáticas (14 com metanálise), sendo a maioria delas com alta qualidade metodológica. Em oito revisões sistemáticas a clorexidina mostrou-se efetiva para prevenção da pneumonia nosocomial em UTI adulta, com pacientes de cirurgia cardíaca eletiva. No entanto, a efetividade da clorexidina foi controversa com populações de UTIs em condições clínico-cirúrgicas variadas, que necessitaram de ventilação mecânica por mais de 48 horas, embora tenha apresentado melhores resultados estatísticos de eficácia comparado ao controle e com efeitos adversos leves e reversíveis.

Recomendações: A clorexidina é um agente farmacológico de baixo custo, com boas propriedades antibacterianas e efeito residual. Atua por via não sistêmica e confere proteção por um intervalo de tempo maior, quando comparado a outros antissépticos. Devido à natureza da colonização da microbiota bucal do paciente internado em UTI e da necessidade de promover conforto ao paciente, o uso da clorexidina constitui-se uma opção terapêutica adequada, em especial para pacientes de cirurgia cardíaca eletiva.

ABSTRACT

Intensity of recommendations: Strong in favor of chlorhexidine for elective cardiac surgery patients and weak in favor of chlorhexidine for patients with clinical and surgical conditions varied.

Pharmacological agent: Chlorhexidine

Indication Prescription: Oral hygiene patient in Intensive Care Unit (ICU)

Characterization of the pharmacological agent: Chlorhexidine is a cationic bis-biguanide detergent with bactericidal in high concentrations and bacteriostatic at low concentrations. It has high substantivity and causes minimal adverse effects.

Question: Oral hygiene with chlorhexidine in patients in intensive care units, is effective in the prevention of nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia, compared to placebo or other antiseptics or standard of oral hygiene care institutions?

Search and analysis of scientific evidence: An electronic search for relevant articles published was held until 16 June 2015, in the PubMed, Lilacs, Centre of Reviews and Dissemination (CRD), Cochrane Library and CINHALL. There was no restriction on the language, the year of publication and the age of the patients included in the studies of revisions. For evaluation of the evidence of the quality we used the GRADE system.

Summary of the results of the selected studies: Sixteen systematic reviews were included (14 with meta-analysis), most of them with high methodological quality. Eight systematic reviews chlorhexidine was effective for prevention of nosocomial pneumonia in adult ICU with elective cardiac surgery patients. However, the effectiveness of chlorhexidine was controversial with populations of ICUs in various clinical and surgical conditions, requiring mechanical ventilation for more than 48 hours, though it has shown better statistical efficacy results compared to the control and mild and reversible adverse effects.

Recommendations: Chlorhexidine is a pharmacological agent of low cost, with good antibacterial properties and residual effect. Acts not systemically and provides protection for a longer period of time compared to other antiseptics. Due to the nature of the colonization of the oral microbiota of the patient hospitalized in ICU and the need to promote patient comfort, the use of chlorhexidine is an appropriate therapeutic option, especially for elective cardiac surgery patients.

SUMÁRIO

1. CONTEXTO.....	4
2. PERGUNTA	5
3. INTRODUÇÃO	6
3.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	6
3.2 DESCRIÇÃO DA CLOREXIDINA E ALTERNATIVAS DE ANTISSÉPTICOS BUCAIS	7
3.3 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS E ASSOCIAÇÕES DE SAÚDE	10
4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....	12
4.1 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS	13
4.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA E DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA.....	13
5. RESULTADOS	14
5.1 QUALIDADE METODOLÓGICA E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	14
5.2 DESCRIÇÃO DOS RESULTADOS	15
5.3 INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS.....	23
6. CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES	25
REFERÊNCIAS.....	26

1. CONTEXTO

Este Parecer Técnico Científico (PTC) possui caráter informativo e foi elaborado para atender a demanda de produção de um produto técnico, como parte integrante do trabalho de conclusão do Mestrado Profissional em Odontologia em Saúde Pública, da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de Pareceres Técnico- Científicos.¹ Objetiva-se com a elaboração deste PTC embasar a elaboração de protocolos de higiene bucal, em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebeu qualquer patrocínio ou incentivo que possa representar conflitos de interesse.

2. PERGUNTA

O objetivo deste PTC foi resumir as evidências disponíveis sobre a efetividade da clorexidina nos cuidados de higiene bucal de pacientes internados em UTI, na prevenção da Pneumonia Nosocomial (PN).

Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estrutura encontra-se no Quadro 1.

Quadro 1. Eixos norteadores para elaboração da pergunta.

População	Pacientes internados em unidade de terapia intensiva
Intervenção	Higiene bucal com clorexidina
Comparação	Placebo Outras soluções antissépticas (Iodopovidona; Listerine) Cuidado padrão da instituição
Parâmetros	Eficácia/Efetividade
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Pneumonia nosocomial Pneumonia associada à ventilação

Pergunta: A higiene bucal com clorexidina, em pacientes em Unidades de Terapia Intensiva, é efetiva na prevenção de pneumonia nosocomial e pneumonia associada à ventilação, quando comparada a placebo, ou outros antissépticos ou cuidado padrão de higiene bucal das instituições?

3. INTRODUÇÃO

3.1 Aspectos epidemiológicos

A PN é uma complicação frequente em indivíduos hospitalizados, sendo uma causa significativa de morbidades e mortalidade.² Na UTI, o risco de desenvolvimento é de 10 a 20 vezes maior.³ Os pacientes sob cuidados intensivos geralmente necessitam de diversos aparelhos para manterem as funções vitais. Aqueles que necessitam de suporte mecânico de ventilação podem desenvolver a pneumonia associada à ventilação (PAV), que acomete de 9 a 27% dos pacientes entubados.⁴ A PN e a PAV diferem, conceitualmente, pela presença do tubo endotraqueal.⁵

Na maioria dos casos, os pacientes de UTI permanecem sedados e a presença do tubo endotraqueal pode dificultar o acesso para higienização da cavidade bucal, proporcionando um ambiente facilitador para a colonização do biofilme.⁶ Um milímetro cúbico de biofilme pode conter aproximadamente 100 milhões de bactérias.^{7,8} Essa condição pode constituir-se um importante reservatório de patógenos respiratórios. Por aspiração, pode ocorrer a translocação desses patógenos para o trato respiratório inferior, desencadeando a patogênese da infecção respiratória.^{2,3,9,10}

Quadros clínicos de periodontopatias (gingivites e periodontites) e xerostomia são bastante prevalentes em indivíduos hospitalizados em estado crítico. Quando associados a uma higiene bucal insatisfatória, essas condições clínicas podem desencadear e potencializar focos de infecções, inclusive aumentando o risco de complicações locais e sistêmicas.^{3,6,9}

A descontaminação da cavidade bucal é uma intervenção preventiva que pode reduzir a colonização de patógenos responsáveis pela disseminação sistêmica de infecção pulmonar proveniente da cavidade orofaríngea.^{2,6,10,11} Essa intervenção pode ser obtida por descontaminação digestiva seletiva, profilaxia com antibiótico tópico e antissépticos.^{10,11,12,13} O uso de antibiótico, no entanto, pode induzir à resistência bacteriana.¹⁴ Desse modo, a higiene bucal com clorexidina pode ser uma opção para descontaminação da cavidade orofaríngea. Essa conduta pode para modificar a evolução do paciente crítico, prevenindo a

incidência de PN.^{10,11,12,13}

Devido à gravidade atribuível PN e a PAV na UTI, a descontaminação orofaríngea com clorexidina pode desempenhar um papel-chave no cuidado intensivo do paciente, para a prevenção destas patologias, que representam um custo adicional para as instituições hospitalares, com prolongamento da internação, aumento na necessidade de medicamentos, comorbidades e aumento da utilização de recursos de saúde.^{2,6,7,11,13,15,16,17,18}

Para sustentar a adoção desse procedimento pela instituição hospitalar é necessário que existam fortes evidências de sua efetividade, para a aplicação de práticas seguras para recuperação da saúde e não submeta um paciente com múltiplas complicações, que já o coloca em risco a vida, a um procedimento, sem evidência de um benefício.

3.2 Descrição da clorexidina e alternativas de antissépticos bucais

Clorexidina

A clorexidina está registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), nas Denominações Comuns Brasileiras (DCB), com o nome de gliconato de clorexidina, com registro número 02437, como um agente farmacológico. Comercializado como: solução aquosa de digluconato de clorexidina®, Peridex®, PerioGard®; Oro-Clense®; Corsody®, Chlorhexamed®; Savacol®; Cariax®, Clorexidina®, Paradontax®; Noplak®, Perioplak®.¹⁹

Esse agente farmacológico é classificado como detergente catiônico bis-biguanida, com ação bactericida em altas concentrações e ação bacteriostática em baixas concentrações. Sendo que, a diferença entre essas duas classificações está no tempo de exposição, quantidade de microrganismos presentes e na concentração do agente.²⁰

O mecanismo de ação antibacteriano ocorre por interação da molécula catiônica da clorexidina com grupamentos carregados negativamente da superfície bacteriana. A adsorção da clorexidina à membrana celular, através de ligações hidrofóbicas ou por pontes de hidrogênio (adsorção concentração-dependente), altera o mecanismo do equilíbrio celular osmótico. Com isso aumenta a permeabilidade da parede celular, que permite a penetração das moléculas de clorexidina no interior das bactérias e, conseqüentemente, a eliminação

destes microrganismos.²⁰

A clorexidina tem ação sobre bactérias, fungos e vírus. As bactérias Gram positivas são mais suscetíveis que as Gram negativas. Para espécies de *Pseudomonas* e *Proteus* possui baixa susceptibilidade.^{20,21}

Para uso oral, tópico, a clorexidina é formulada como gel ou solução, nas concentrações de 0,12%, 0,2%, 1% e 2%. O gluconato de clorexidina é o sal mais utilizado nas preparações, por apresentar maior solubilidade. As preparações de clorexidina como o digluconato de clorexidina e o gluconato de clorexidina não afetam a potência ou o efeito do antisséptico. Em água e em pH fisiológico dissocia-se liberando o componente catiônico.¹⁹ Sua atividade microbicida é pH dependente, sendo que o nível ótimo varia de 5,5 a 7,0.²¹

Possui alta substantividade, ou seja, a clorexidina se liga por adsorção à hidroxiapatita do esmalte ou dentina e a grupos aniônicos ácidos de glicoproteínas, sendo lentamente liberada à medida que a sua concentração no meio decresce, permitindo, desse modo, um tempo de atuação prolongado. Devido a sua natureza dicatiónica, uma extremidade catiónica é adsorvida a hidroxiapatita do esmalte dos dentes, proteínas salivares, biofilme e macromoléculas ácidas das superfícies orais e a outra extremidade fica livre para interagir com bactérias que buscam colonizar o dente. Através destes locais de retenção, que funcionam como um reservatório, o agente farmacológico é gradualmente liberado por difusão e a concentração na boca é mantida em um nível suficiente para criar um meio bacteriostático por um período prolongado de tempo, com ação residual de até 12hs. Sua atividade bactericida é reduzida na presença de exsudato purulento e sangue.^{20,22,23}

Efeitos adversos

A clorexidina não tem sido associada a quaisquer alterações teratogênicas, com eventos adversos mínimos devido à mínima absorção sistêmica. Quando ingerida, a quase totalidade é eliminada pelas fezes, quantidades mínimas são absorvidas pelo trato intestinal e eliminadas pelos rins e fígado, o que evidencia baixa toxicidade sistêmica.²¹

O uso prolongado da CHX pode apresentar como efeito adverso a coloração dos dentes (o manchamento desencadeado pela clorexidina não ocorre no dente, mas na película adquirida que está adsorvida ao dente, sendo este manchamento extrínseco, o que pode ser removido por uma profilaxia dental ou descoloração com agentes oxidantes). Pode provocar ainda descamação reversível da mucosa; alteração do paladar (com efeito reversível sobre a percepção e a intensidade de gostos como salgado e amargo, e em menor extensão, doce e ácido) e aumento dos depósitos calcificados supra gengivais.^{24,25,26}

Precauções

A clorexidina apresenta caráter catiônico e forma sais de baixa solubilidade com ânions como fosfato, sulfato ou carboxila. O laurilsulfato de sódio (LSS) é um detergente aniônico amplamente utilizado nas formulações de dentifrícios. Em contato com a clorexidina o LSS desencadeia uma interação química resultando na formação de sal insolúvel, diminuindo a atividade antimicrobiana da clorexidina quando o enxágue bucal é administrado 30 minutos antes ou depois do uso dentifrício com LSS.²⁷

ALTERNATIVAS DE ANTISSÉPTICOS BUCAIS

Iodopovidona

Iodopovidona ou iodopolivinilpirrolidona (PVP- I) é um iodóforo, microbicida de amplo espectro para bactérias gram-positivas e gram-negativas, fungos, micobactérias, clamídias, vírus e protozoários. A atividade microbicida do PVP-I ocorre pela interação com a parede celular dos microrganismos. A combinação de iodo com polivinilpirrolidone aumenta sua habilidade de se dissolver em água e álcool, diminui sua irritabilidade e a capacidade de manchar, causados pelo iodo puro.²⁰

Os efeitos colaterais, como manchamento de dentes e tecidos bucais, são reversíveis. É contraindicado para indivíduos alérgicos ao iodo ou que apresentem disfunção da tireóide, uma vez que o uso a longo prazo pode induzir sua disfunção devido à excessiva incorporação de iodo. Quando PVP-I (10%) é administrado por várias semanas pode resultar em toxicidade

por iodo. Seu uso é contra-indicado em mulheres grávidas ou que estejam em período de aleitamento. Sendo raro o relato de sensibilidade.²⁰

Listerine

Agente antimicrobiano fenólico composto por uma combinação de óleos essenciais (timol, mentol, fenol, eucaliptol e salicilato de metila). Age em bactérias Gram positivas e leveduras. O mecanismo de ação ocorre pelo rompimento da parede celular bacteriana, inibindo os sistemas enzimáticos dos microorganismos. Com isso, diminuindo os lipopolissacarídeos e as proteínas do biofilme. Possui efeito desinfetante, antifúngico e antisséptico. Não apresenta efeito residual, devido à baixa substantividade. Os efeitos colaterais que podem ocorrer são a sensação de queimação, gosto amargo e injúrias no tecido bucal, que são reversíveis com a suspensão do uso.²⁰

3.3 Recomendações de agências e associações de saúde

Higiene bucal regular com clorexidina é adotada como padrão de conduta para pacientes de UTI sob ventilação mecânica, em muitos hospitais pelo mundo. Pesquisas mostram que 60% a 70% das UTIs na Europa e América do Norte usam a clorexidina, pelo menos uma vez por dia, na higienização bucal de todos os pacientes submetidos à ventilação mecânica.²⁸

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) é uma referência mundial no controle de infecção. Sugere limpeza da cavidade orofaríngea com solução de gluconato de clorexidina 0,12%, (10-15ml) por 30s, duas vezes ao dia, durante o período perioperatório de pacientes adultos submetidos a cirurgia cardíaca eletiva na prevenção de infecções respiratórias.²⁹

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), recomenda para pacientes sob ventilação mecânica, a descontaminação da cavidade bucal com higiene diária com clorexidina 2% ou clorexidina 2% associada a colistina para prevenção de PAV.⁵

A ANVISA, no Manual: Infecções do trato respiratório, recomenda a higiene bucal com o antisséptico clorexidina 0,12% ou 0,2%, com esponja, três a quatro vezes ao dia, dentre as medidas específica para reduzir a ocorrência de PAV.³⁰

A Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), em 2013, propôs recomendações para higiene bucal do paciente adulto em UTI para prevenção de PAV, e dentre os procedimentos, a higiene oral com clorexidina 0,12% associada a um pacote de cuidados intensivos.³¹

Estimativa de custo

O preço da clorexidina não é regulado pelo governo federal. O valor utilizado para base de cálculo é referente ao Pregão eletrônico 63/2014, processo N. 08160.0011917/2014-12, que consta na Ata N. 1-C/2015, do Ministério Público Militar. Outros processos de compra foram identificados e apresentaram preço de compra semelhantes.

Para estimativa de custo da clorexidina foi considerada a dose para higienização sugerida pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos Estados Unidos, que é uma referência mundial em controle de infecção.

Quadro 2. Dados para a estimativa de custo da clorexidina.

Forma farmacêutica disponível	Frasco 1,1 litro
Concentração da clorexidina no frasco	0.12%
Dose por procedimento de higienização	10 ml
Preço (média estimada para a apresentação de 1,1 l do agente farmacológico)	R\$ 38,39

Considerando a dose de 10ml e o valor de R\$ 38,39/ 1,1l. A dose para higienização oral com solução de clorexidina tem um custo aproximado de R\$ 0,35.

4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Foi realizada uma busca eletrônica de artigos relevantes publicados até 16 de junho de 2015, nas bases de dados *Pubmed*, *Lilacs*, *Centre of Reviews and Dissemination (CRD)*, *Cochrane Library* e *CINHAL*. Para cada base de dados foram elaboradas estratégias de busca utilizando termos indexados e sinônimos (Tabela 1). Também foi realizada a busca manual nas referências dos estudos incluídos e a literatura cinzenta foi pesquisada na Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo – USP, Banco de Teses da Capes, ProQuest Dissertation & Theses Database.

Tabela 1 – Estratégia de busca em bases de dados eletrônicas.

Bases eletrônicas		Estratégia de Busca	Estudos
The Cochrane Library (via Bireme)	ID	Search	273
	#1	MeSH descriptor: [Intensive Care Units] explode all trees	
	#2	Intensive Care Units (Word variations have been searched)	
	#3	MeSH descriptor: [Critical Care] explode all trees	
	#4	Critical Care (Word variations have been searched)	
	#5	MeSH descriptor: [Critical Illness] explode all trees	
	#6	Critical Illness (Word variations have been searched)	
	#7	critically ill (Word variations have been searched)	
	#8	{or #1-#7}	
	#9	MeSH descriptor: [Chlorhexidine] explode all trees	
	#10	Chlorhexidine (Word variations have been searched)	
	#11	“chlorhexidine hydrochloride” (Word variations have been searched)	
	#12	Hydrochloride, Chlorhexidine (Word variations have been searched)	
	#13	“Tubulicid” (Word variations have been searched)	
	#14	Sebidin (Word variations have been searched)	
	#15	Chlorhexidine Acetate (Word variations have been searched)	
	#16	{or #9-#15}	
	#17	#8 and #16	
Medline Pubmed)	(via	((((((((“Intensive Care Units”[Mesh]) OR Care Unit, Intensive[Text Word]) OR Intensive Care Unit[Text Word]) OR “Critical Care”[Mesh]) OR “Critical Illness”[Mesh]) OR critically ill[Text Word]))) AND (((((((“Chlorhexidine”[Mesh]) OR Chlorhexidine Hydrochloride[Text Word]) OR Hydrochloride, Chlorhexidine[Text Word]) OR Tubulicid[Text Word]) OR Sebidin A[Text Word]) OR Chlorhexidine Acetate[Text Word]))) AND (“meta-analysis” [publication type] OR meta-anal* [Text Word] OR metaanal* [Text Word] OR metanal* [Text Word] OR ((quantitativ* [Text Word] OR systematic* [Text Word] OR methodologic* [Text Word]) AND (review* [Text Word] OR	137

	overview* [Text Word] OR evaluation* [Text Word])) OR (“review” [publication type] AND (medline [Text Word] OR pubmed [Text Word] OR cochrane [Text Word])))	
CDR(Centre for Reviews and Dissemination)	(INTENSIVE CARE UNITS [Any fields]) AND (CHLORHEXIDINE [Any fields])	23
LILACS	(“INTENSIVE CARE UNITS” or “UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA” or “UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS” or “CRITICAL CARE” or “CRITICAL ILLNESS” [Palavras] and “CLORHEXIDINA” or “CHLORHEXIDINE” or “CLOREXIDINA” or “CHLORHEXIDINE-GLUCONATE” or “CHLORHEXIDINE’S” [Palavras])	15
CINHAL	(“CHLORHEXIDINE” and “INTENSIVE CARE UNITS” or “ICU” or “CRITICAL CARE” and “ORAL HIGIENE” or ORAL DESCONTAMINATION”)	60
	Total	508

4.1 Critérios de seleção e exclusão de artigos

Foram incluídos estudos de revisões sistemáticas com ou sem metanálise, que avaliaram a utilização da clorexidina na higiene bucal de pacientes internados em UTI, para prevenção da PN comparado com placebo ou outros antissépticos ou cuidado padrão das instituições. Foram excluídos estudos de revisões não sistemáticas e ensaios clínicos. Não houve restrição ao ano de publicação e a idade dos pacientes. Todos os estudos selecionados foram publicados em inglês ou espanhol.

Os participantes elegíveis foram pacientes internados em UTI hospitalar, que receberam intervenção de higiene bucal com clorexidina, em concentrações que variaram de 0,12% a 2%, na forma de apresentação, em solução ou gel. Os desfechos avaliados foram a PN e a PAV.

4.2 Avaliação da qualidade metodológica e da qualidade da evidência

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi avaliada usando a ferramenta AMSTAR, composta por 11 itens, que compreendem requisitos mínimos de uma revisão sistemática.³² Para a avaliação da qualidade da evidência e a força da recomendação, utilizou-se o modelo proposto por Guyatt *et al.*³³

5. RESULTADOS

As estratégias de busca eletrônica identificaram 508 publicações. Após remoção de duplicatas foram selecionados 413 para leitura do título e resumo, em que foram aplicados os critérios de elegibilidade (tipo de estudo, tipo de intervenção e tipo de participantes). Foram selecionados 55 estudos, acrescidos de dois estudos obtidos por busca manual. Após leitura completa, 16 revisões sistemáticas foram selecionadas para elaboração desse PTC. As revisões foram publicadas no período entre 2006 e 2014. A figura 1 apresenta o fluxograma dos estudos encontrados.

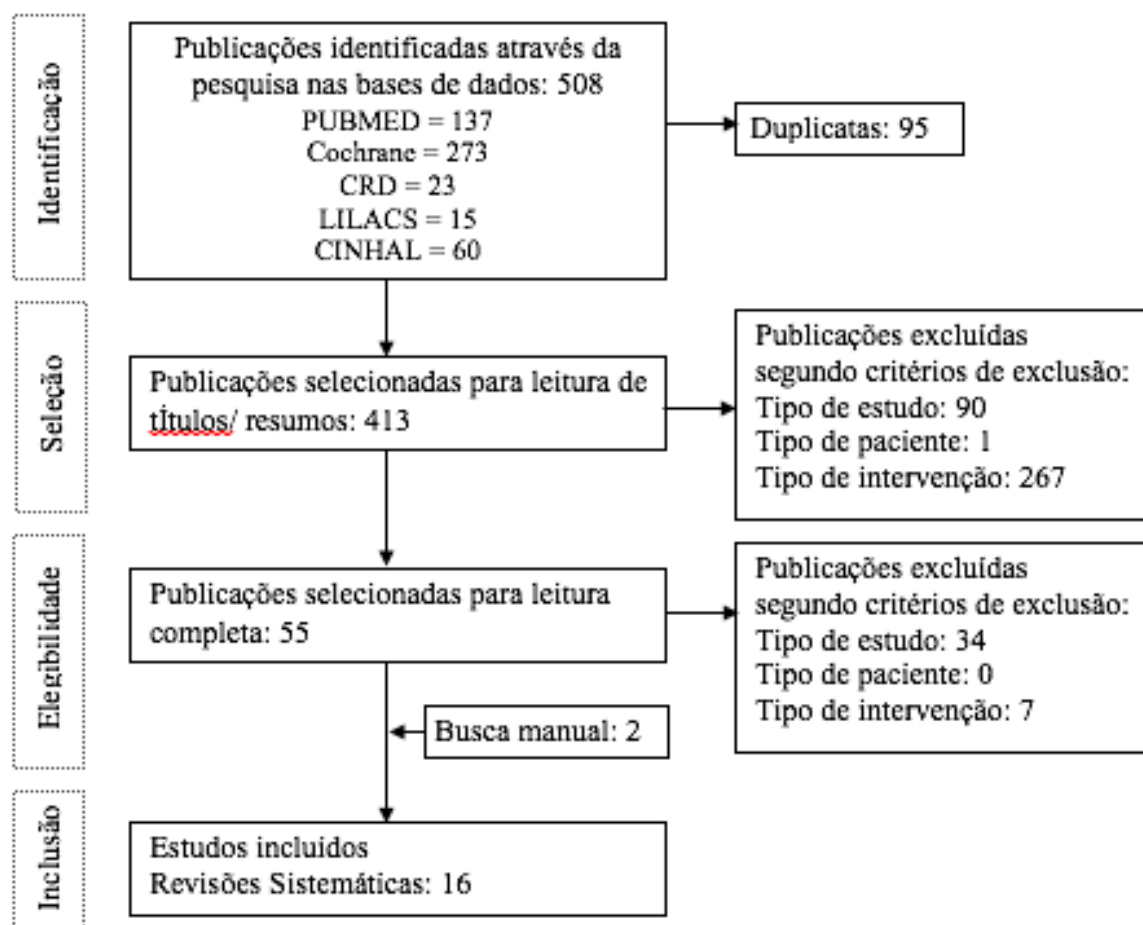


Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos.

5.1 Qualidade metodológica e qualidade da evidência

Utilizando a ferramenta AMSTAR, verificou-se que 14 revisões sistemáticas apresentaram alta qualidade metodológica e duas revisões sistemáticas apresentaram moderada qualidade metodológica. Pela ferramenta GRADE, 12 revisões foram consideradas de moderada qualidade metodológica e quatro moderada. A força de recomendação foi considerada fraca a favor do agente farmacológico em 5 revisões e forte a favor do agente farmacológico para 11 revisões. A avaliação da força de recomendação foi estabelecida considerando o desfecho principal avaliado na revisão sistemática, PN ou PAV.

A tabela 2 apresenta uma síntese da qualidade metodológica e a qualidade da evidência das revisões sistemáticas.

Tabela 2. Qualidade metodológica e qualidade da evidência das revisões sistemáticas.

Estudo / Parâmetros	Nº. estudos/ Participantes	Desfecho Primário	Qualidade Metodológica (AMSTAR)	Qualidade evidência (GRADE)	Força da recomendação
Pineda <i>et al.</i> , 2006	4 ECRs / 1.202	PN	10/11	Moderada	Fraca a favor
Chan <i>et al.</i> , 2007	11 ECRs / 3.242	PAV	10/11	Alta	Forte a favor
Chlebicki <i>et al.</i> , 2007	7 ECRs / 1.650	PAV	10/11	Alta	Fraca a favor
Kola e Gastmeier, 2007	7 ECRs / 2.425	PN	9/11	Alta	Forte a favor
Carvajal <i>et al.</i> , 2010	10 ECRs / 2.978	PAV	5/11	Moderada	Forte a favor
Labeau <i>et al.</i> , 2011	14 ECRs / 2.481	PAV	10/11	Alta	Fraca a favor
Snyders <i>et al.</i> , 2011	8 ECRs / 1.930	PAV	10/11	Alta	Fraca a favor
Zamora, 2011	14 ECRs / 2.373	PAV	9/11	Alta	Forte a favor
Balamurugan <i>et al.</i> , 2012	9 ECRs / 2.819	PAV	9/11	Alta	Forte a favor
Hoshijima <i>et al.</i> , 2013	9 ECRs / 3.285	PAV	9/11	Alta	Forte a favor
Shi <i>et al.</i> , 2013	20 ECRs / 2.744	PAV	11/11	Alta	Forte a favor
Buckley <i>et al.</i> , 2013	7 ECRs / 2.349	PAV	9/11	Alta	Fraca a favor
Li <i>et al.</i> , 2013	16 ECRs / 2.399	PAV	10/11	Moderada	Forte a favor
Oshodi <i>et al.</i> 2013	7 ECRs, 1 estudo qualitativo / 1.727	PAV	4/11	Moderada	Forte a favor
Klompas <i>et al.</i> , 2014	16 ECRs / 3.630	PN	10/11	Alta	Forte a favor
Silvestre <i>et al.</i> , 2014	22 ECRs / 4.277	PN	10/11	Alta	Forte a favor

5.2 Descrição dos resultados

Os resultados das revisões sistemáticas são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Características e síntese dos resultados das revisões sistemáticas

Estudo	Tipo de estudo/ população/ Intervenção	Desfechos	Resultados (IC 95%)
Pineda et al., 2006	Revisão sistemática com metanálise 4 ECRs (1.202 adultos) CHX 0,12% solução (2x/dia) CHX 0,2% gel (3x/dia)	PN	OR: 0,42 (0,16-1,06); p= 0,07
Limitações do estudo: Heterogeneidade das populações as das concentrações da CHX.			
Chan et al., 2007	Revisão sistemática com metanálise 11 ECRs (3.242 adultos) CHX 0,12% solução (2x/dia) CHX 0,2% solução (2x/dia) CHX 0,2% gel (3x/dia, 4x/dia) CHX 2% gel (4x/dia) CHX 2% gel com colistina	PAV	Estudos agrupados RR: 0,61(0,45–0,82); p<0,001; I ² = 52,5% Análise de sensibilidade RR: 0,56 (0,39-0,81); P= 0,002; I ² = 48,2%
Limitações do estudo: Heterogeneidade nas populações, concentrações e técnicas de uso do antisséptico; fraca potência para detectar qualquer efeito sobre a mortalidade e tamanho pequeno da amostra limitando a interpretação dos desfechos secundários.			
Chlebicki e Safdar, 2007	Revisão sistemática com metanálise 7 ECRs (1.650 adultos) CHX 0,12% solução (1x/dia pós intubação, 2x/dia) CHX 0,2% gel (3x/dia, 4x/dia) CHX 2% gel (4x/dia) CHX 2% gel com colistina (4x/dia)	PAV	RR: 0,74 (0,56-0,96); p = 0,02 (modelo de efeitos fixos) RR: 0,70 (0,47-1,04); p= 0,07 (modelo de efeitos aleatório) Análise subgrupo Pacientes de cirurgia cardíaca RR: 0,41 (0,17- 0,98); p = 0,04
Limitações do estudo: Heterogeneidade da população, definição de PAV e concentração da clorexidina.			
Kola e Gastmeier, 2007	Revisão sistemática com metanálise 7 ECRs (2.425 adultos) CHX 0,12% solução (2x/dia) CHX 0,12% spray ou swab (1x/pós entubação) CHX 0,2% gel (3x/dia) CHX 2% gel (4x/dia) CHX 2% gel com colistina (4x/dia)	PN	RR random: 0,58 (0,45- 0,74) RR fixo: 0,56 (0,44 – 0,72)
Limitações do estudo: Heterogeneidade das populações de pacientes, definição de PN, aplicações e dosagens de CHX. Não avaliou a influência da CHX sobre a incidência de outras infecções nosocomiais, mortalidade e efeitos adversos.			
Carvajal et al., 2010	Revisão sistemática com metanálise	PAV	CHX - OR fixo: 0,56 (0,44–0,73) OR random: 0,56 (0,44- 0,72)

	10 ECRs (2.978 adultos)		Análise subgrupo concentração CHX 0,12% - OR fixo e OR random: 0,52 (0,37-0,72) CHX 2% - OR fixo e OR random: 0,48 (0,26-0,88) CHX 0,2% - OR fixo: 0,76 (0,45-1,27) OR random: 0,72 (0,35-1,47)
	CHX 0,12% solução (1x/dia, 2x/dia)		
	CHX 0,12% spray ou swab (1x/pós intubação)		
	CHX 0,12% pomada nasal (4x/dia)		
	CHX 0,2% gel (3x/dia)	Efeitos adverso	Irritação na mucosa
	CHX 2% gel (4x/dia)		
	CHX 2% gel com colistina (4x/dia)		
Limitações do estudo: Heterogeneidade da população, procedimentos de higiene e definições de resultado.			
Labeau et al., 2011	Revisão sistemática com metanálise 14 ECRs (2.978 adultos)	PAV	RR: 0,67(0,50–0,88); p = 0,004
	CHX 0,12% solução (1x/dia, 2x/dia, 3x/dia)		Análise de subgrupo CHX 0,12% - RR: 0,72 (0,55–0,94); p = 0,02 CHX 2% - RR:0,53 (0,31–0,91)
	CHX 0,12% spray ou cotonete (1x/pós intubação)		Pacientes de cirurgia cardíaca - RR: 0,41 (0,17-0,98)
	CHX 0,2% gel (2x/dia, 3x/dia)		
	CHX 2% gel (4x/dia)		
	CHX 2% gel com colistina Iodopovidina10% (6x/dia)		
Limitações do estudo: Heterogeneidade no tamanho da amostra, característica das populações, frequência dos cuidados, combinação dos cuidados, forma de aplicação e definições do resultado.			
Snyders et al., 2011	Revisão sistemática com metanálise 8 ECRs (1.930 adultos)	PN	RR: 0,64 (0,44–0,91); p = 0,18
	CHX 0,12% solução (1x/dia, 2x/dia, 3x/dia)		Análise de subgrupo CHX 0,2% - RR: 0,53 (0,31-0,91); p = 0,63 CHX 0,12% e 0,2% não mostraram efeito significativo
	CHX 0,2% gel (3x/dia)		
	CHX 2% gel (4x/dia)		
	CHX 2% gel com colistina	Efeitos adverso	Irritação leve na mucosa.
Limitações do estudo: Heterogeneidade na população estudada, na concentração e dosagem da CHX.			
Zamora, 2011	Revisão sistemática com metanálise 14 ECRs (2.373 adultos)	PAV	RR: 0,70 (0,55-0,89)
	CHX 0,12% solução (1x/dia; 2x/dia; 3x/dia)		Análise de subgrupo CHX 0,12% (2x/dia) - RR: 0,69 (0,53- 0,91) CHX 2% (4x/dia) - RR = 0,53 (0,31-0,90) CHX 0,12% (3x/dia), CHX 0,2% (3x/dia)
	CHX 0,2% gel (3x/dia)		
	CHX 2% gel (4x/dia)		
	CHX 2% gel com colistina	Efeitos adverso	Irritação na mucosa.
Limitações do estudo: Condição oral anterior não foi avaliada antes de estudos de intervenção, o que podem ter influenciado nos resultados; medição da intervenção em diferentes dias de intubação; variações na administração a de antisséptico.			
Balamurugan et al., 2012	Revisão sistemática com metanálise 9 ECRs (2.819 adultos)	PAV	RR: 0,60 (0,47-0,76); p <0,01

	CHX 0,12% solução (2x/dia, 4x/dia) CHX 0,2% gel (2x/dia, 3x/dia) CHX 2% gel (4x/dia) CHX 2% gel com colistina		
Limitações do estudo: Heterogeneidade das populações avaliadas, dos cuidados de higiene oral, das definições de resultados e das estratégias de análise.			
Hoshijima et al., 2013	Revisão sistemática com metanálise 9 ECRs (3.285 adultos) CHX 0,12% solução (2x/dia, 3x/dia, 4x/dia) CHX 0,2% gel (2x/dia, 3x/dia) CHX 2% gel (4x/dia) CHX 2% gel com colistina	PAV	RR: 0,59 (0,47 – 0,73) Análise de subgrupo Estudos de maior qualidade RR: 0,64 (0,50-0,82) Pacientes de cirurgia cardíaca RR: 0,47 (0,33–0,65). Pacientes não cirurgia cardíaca RR: 0,59 (0,42–0,86).
Limitações do estudo: Heterogeneidade das populações, na definição de PAV e no tempo de definição de PAV.			
Shi et al., 2013	Revisão sistemática com metanálise 20 ECRs (2.744 -2.402 adultos e 342 crianças) CHX 0,12% solução (1x/dia, 2x/dia, 3x/dia) CHX 0,12% gel (2x/dia) CHX 0,2% solução (2x/dia, 3x/dia, 4x/dia) CHX gel 0.2% (3x/dia) CHX 1% gel (3x/dia) CHX 2% gel (4x/dia) CHX 2% gel com colistina (CHX/enzimaFE/extrato de grapefruit/) (4x/ dia)	PAV Efeitos adversos	Adulto - OR: 0,60 (0,47- 0,77); P<0,001; I ² =21% Criança - OR: 1,07 (0,65–1,77); P= 0,79; I ² = 0% Adultos - Sabor desagradável e irritação leve na mucosa Crianças - Não há dados suficientes para determinar os efeitos adversos
Limitações do estudo: Informações incompletas de método (geração da sequência de alocação, alocação sigilosa, razões para inclusão e exclusão) variação na definição de cuidados de higiene oral.			
Buckley et al., 2013	Revisão sistemática 7 ECRs (2.349 adultos) CHX 0,12% solução (1x/dia, 2x/dia, 3x/dia, 4x/dia) CHX 0,2% solução (3x/dia) CHX 0,2% gel (3x/dia) CHX 2% gel (4x/dia) CHX 2% gel com colistina	PAV Efeitos adversos	Pacientes de UTI cardiotorácica podem se beneficiar com o uso da CHX. O uso generalizado em pacientes de UTI com condições clínicas variadas permanece controverso. Sabor desagradável, disgeusia, irritação leve na mucosa e coloração dos dentes.
Limitações do estudo: Heterogeneidade das populações; diagnóstico de pneumonia foi definido de forma inconsistente entre todos os estudos; variação da concentração, frequência, técnica de administração e duração da CHX.			
Li et al., 2013	Revisão sistemática com metanálise 16 ECRs (2.399 adultos) CHX 0,12% solução (1x/dia, 2x/dia, 3x/dia) CHX 0,2% solução (2x/dia, 4x/dia) CHX 0,2% gel (3x/dia)	PAV	Estudos agrupados RR: 0.66 (0.49 e 0.88), I ² = 26% Análise de subgrupo CHX - RR = 0,71 (0,54-0,94).

Limitações do estudo: Tamanho das amostras; variações no método heterogeneidade da população, idade, motivo da intubação, comorbidades, agente utilizado, dosagem dos antissépticos e dos antibióticos.

Oshodi et al., 2013	Revisão sistemática 7 ECRs (1.227 adultos)	PAV	Há evidências da redução de PAV com o uso da CHX. A clorexidina na concentração 2% mostrou ser mais eficaz comparada às concentrações 0,12 e 0,2% para prevenir a PAV.
	CHX 0,12% solução (1x/dia, 4x/dia)		
	CHX 0,2% gel (2x/dia; 3x/dia)		
	CHX 2% gel (4x/dia)	Efeitos adverso	
	CHX 2% gel com colistina		Coloração dos dentes.

Limitações do estudo: Não conseguiu localizar quaisquer estudos específicos com pacientes com disfunção hepática. As recomendações são, portanto, com base em dados de outros grupos populacionais.

Klompas et al., 2014	Revisão sistemática com metanálise 16 ECRs (3.630 adultos -1.868 de cirurgia cardíaca e 1.762 de cirurgia não cardíaca)	PN	Pacientes de cirurgia cardíaca - RR: 0,56 (0,41-0,77) Pacientes de cirurgia não cardíaca - RR: 0,78 (0,60-1,02); I ² = 44%.
	CHX 0,12% solução (1x/dia, 2x/dia, 3x/dia, 4x/dia)		Análise de subgrupo CHX 0,12% - RR: 0,80 (0,51-1,25); I ² = 0%
	CHX 0,2% solução (2x/dia)		CHX 0,2% - RR: 0,76 (0,47-1,20); I ² = 61%
	CHX 0,2% gel (2x/dia, 3x/dia, 4x/dia)		CHX 2% - RR: 0,75 (0,35-1,63); I ² = 73%
	CHX 2% gel (4x/dia)		Coloração dos dentes
	CHX 2% gel com colistina	Efeitos adverso	

Limitações do estudo: Heterogeneidade nos critérios de inclusão de pacientes nos estudos; nos protocolos de cuidados quanto a concentração, dosagem e forma de aplicação da clorexidina e definição de pneumonia.

Silvestre et al., 2014	Revisão sistemática com metanálise 22 ECRs (4.277 - 3.935 adultos e 342 crianças)	PN	Adulto PN - OR: 0,66 (0,51-0,85)
	CHX 0,12% solução (1x/dia, 2x/dia, 3x/dia, 4x/dia)		Paciente de cirúrgica cardíaca PN - OR: 0,52 (0,33-0,82) PAV - OR: 0,68 (0,53-0,87)
	CHX 0,12% gel (2x/dia)		Criança - OR: 1,07 (0,65-1,77); p= 0,79
	CHX 0,2% solução (2x/dia, 4x/dia)		
	CHX 0,2% gel (2x/dia, 3x/dia)		
	CHX 1% gel (3x/dia)		
	CHX 2% solução (4x/dia)		
	CHX 2% gel (4x/dia)		
	CHX 2% gel com colistina		

Limitações do estudo: Heterogeneidade clínica (tipos diferentes dos pacientes incluídos; diferentes concentrações da CHX, formas de aplicação, doses, duração do tratamento e frequência de administração; diferentes definições de pneumonia e o uso de profilaxia antibiótica parenteral)

CHX- clorexidina; ECR- Ensaio Clínico Randomizado; HO- Higiene Oral; OR- Odds Ratio; IC- Intervalo de confiança; PAV- Pneumonia Associada a Ventilação; PN- Pneumonia Nosocomial; RR- Risco Relativo; UTI- Unidade de Terapia Intensiva.

Para elaboração desse PTC foram selecionadas 16 revisões sistemáticas que abordaram a PN e a PAV, 14 com metanálise. Embora tanto a PN quanto a PAV representem quadros clínicos

semelhantes, elas diferem em sua origem, mas ambas podem ser decorrentes da colonização microbiana oral. Nesse sentido, foram tratadas pelos autores como dois desfechos, separadamente.

Pneumonia Nosocomial (PN)

Quatro revisões, todas incluindo metanálises, avaliaram como desfecho primário a PN.^{11,15,28,34} Pineda *et al.* (2006) apresentaram resultados não significativos para a redução da PN com uso da clorexidina comparado ao controle (OR: 0,42; IC 95% 0,16–1,06; p= 0,07).³⁴ As outras três revisões sistemáticas apresentaram diferenças significativas a favor da clorexidina na prevenção da PN.^{11,15,28}

Kola e Gastmeier (2007) mostraram que com o uso da clorexidina ocorreu uma significativa redução do risco relativo de PN em pacientes que receberam ventilação mecânica por até 48h (RR random: 0,58; IC 95% 0,45-0,74).¹¹ No estudo de Komplas *et al.* (2014), o resultado mostrou significativa redução de PN com uso de clorexidina, em pacientes de cirurgia cardíaca (RR: 0,56; IC 95% 0,41-0,77). O resultado não foi significativo em estudos com pacientes de outras populações de UTI que não incluíram pacientes de cirurgia cardíaca (RR: 0,78; IC 95% 0,60-1,02; I²= 44%).²⁸ No estudo de Silvestri *et al.* (2014) o resultado mostrou que a higiene bucal com clorexidina reduziu significativamente a incidência de PN comparado ao controle (OR: 0,66, IC 95% 0,51–0,85; P=<0,001; I²= 3%). Na análise de subgrupo, o benefício da clorexidina foi significativo somente em pacientes de cirurgia cardíaca (OR: 0,52, IC 95% 0,33-0,82).¹⁵

Pneumonia Associada à Ventilação (PAV)

Das 12 revisões sistemáticas que avaliaram a PAV como desfecho primário^{2,6,7,8,10,12,13,14,16,17,18,35} apenas duas delas não realizaram metanálise.^{16,18}

Na revisão de Buckley *et al.* (2013), os resultados evidenciados pelos estudos foram discordantes com relação a prevenção da PAV com o uso da clorexidina. Os autores afirmaram que os pacientes de UTI cardiotorácica podem se beneficiar com o uso desse agente farmacológico. No entanto, em UTIs com populações em condições clínico-cirúrgicas variadas o benefício da clorexidina foi contraditório para a prevenção da PAV.¹⁶ Oshodi *et al.* (2013)

analisaram estudos com grupos heterogêneos de pacientes criticamente doentes em UTI. Os autores observaram que o uso de clorexidina na higiene bucal foi favorável para prevenir a PAV.¹⁸

Nas 10 revisões sistemáticas com metanálise, os resultados favoreceram o uso da clorexidina, com diferenças estatisticamente significantes.^{2,6,7,8,10,12,13,14,17,35} O estudo desenvolvido por Chlebicki *et al.* (2007) evidenciou resultados significantes usando o modelo de efeitos fixos (RR: 0,74 IC 95% 0,56-0,96; p= 0,02). Na análise de subgrupo, o resultado foi mais acentuado para os pacientes de cirurgia cardíaca (RR: 0,41, IC 95% 0,17-0,98; p = 0,04). Com o modelo de efeitos aleatórios, os resultados não foram estatisticamente significativos (RR: 0,70 IC 95% 0,47-1,04; p= 0,07).¹²

Na revisão de Chan *et al.* (2007) os resultados mostraram redução significativa de PAV (RR: 0,56, IC 95% 0,39–0,81; P= 0,002; I²= 48,2%). Os autores concluíram que a higiene bucal com clorexidina, em pacientes ventilados, está associada a um menor risco de desenvolvimento de PAV.²³ Carvajal *et al.* (2010) também evidenciaram uma redução do risco de PAV com o uso da clorexidina (OR: 0,56, IC 95% 0,44–0,73).¹⁰

Snyders *et al.* (2011) observaram um resultado favorável da clorexidina na prevenção de PAV (RR: 0,64, IC 95% 0,44–0,91; p= 0,01). Na análise de sensibilidade o resultado evidenciou um maior benefício da clorexidina para pacientes de UTI de cirurgia cardíaca eletiva (RR: 0,28, IC 95% 0, 12–0,64; p= 0,18). Excluindo-se os estudos de UTI de cirurgia cardíaca eletiva, os resultados não foram estatisticamente significativos (RR: 0,68, IC 95% 0,45-1,02; p= 0,06).³⁵

Labeau *et al.* (2011) mostraram forte evidência sobre o benefício da clorexidina na higiene bucal para prevenção de PAV, quando comparado à higiene bucal sem antisséptico (RR: 0,72, IC 95% 0,55–0,94; p = 0,02). O benefício ficou evidenciado em pacientes de UTI de cirurgia cardíaca eletiva. Para os pacientes de UTIs médico/cirúrgica, trauma, mista e neurológica, o resultado de metanálise não foi estatisticamente significativo. Em uma análise de subgrupo para avaliar a concentração da clorexidina, os resultados mostraram que a concentração de 2% foi mais eficaz para prevenção de PAV em comparação com as concentrações 0,12% e 0,2%.⁶

Zamora (2011) verificou que o uso da clorexidina na higiene bucal foi um fator de proteção para PAV (RR: 0,70, IC 95% 0,55-0,89). Em análise de subgrupo, os resultados de metanálise foram igualmente significativos para redução de PAV com a clorexidina na concentração 0,12% e 2%. O autor sugeriu que a clorexidina na concentração 0,12% (2x/dia) seria a melhor opção em relação a clorexidina 2% (4x/dia), pois requer menos frequência de aplicação e minimiza a ocorrência de irritação da mucosa.⁸

Balmurugan *et al.* (2012) observaram uma redução significativa na incidência de PAV com o uso da clorexidina (RR: 0,60, IC 95% 0,47-0,76; $p < 0,01$).¹ No estudo de Shi *et al.* (2013) os resultados mostraram que o uso da clorexidina (solução ou gel) nos cuidados com a higiene bucal, em adultos, estavam associados com uma redução de 40% na chance de desenvolver PAV em adultos doentes críticos (OR: 0,60, IC 95% 0,47-0,77; $P < 0,001$; $I^2 = 21\%$). Em crianças de zero a 15 anos de idade, os resultados não mostraram nenhuma evidência de prevenção de PAV com o uso de clorexidina (solução ou gel) comparado a placebo (OR: 1,07, IC 95% 0,65-1,77; $P = 0,79$; $I^2 = 0\%$).²

Li *et al.* (2013) verificaram uma redução da incidência de PAV em adultos, com o uso da clorexidina (RR = 0,71, IC 95% 0,54-0,94). Na análise de sensibilidade, o resultado mostrou benefício da intervenção na redução de PAV com estudos de baixa qualidade metodológica. Nos estudos de alta qualidade metodológica, o resultado não evidenciou benefício da intervenção comparado ao controle.¹³

Hoshijima *et al.* (2013) observaram que a clorexidina foi eficaz para a redução de PAV (RR fixo: 0,59; IC 95% (0,47-0,73; $P < 0,001$; $I^2 = 27,8\%$). Na análise de subgrupo, os resultados foram favoráveis a clorexidina em UTI com pacientes de cirurgia cardíaca (RR: 0,47; IC 95% 0,33-0,65; $P < 0,001$; $I^2 = 0\%$) e em UTIs com pacientes em condições clínico-cirúrgicas variadas (RR: 0,59; IC 95% 0,42-0,86; $P < 0,001$; $I^2 = 34,9\%$).¹⁷

Silvestri *et al.* (2014) não verificaram redução da PAV com o uso da clorexidina em população de UTI médica (OR: 0,53; IC 95% 0,26-1,09; $P = 0,08$) e de UTI mista (OR: 0,82; IC 95% 0,60-1,12; $P = 0,22$).¹⁵

5.3 Interpretação dos resultados

Os estudos mostraram resultados favoráveis ao uso da clorexidina para prevenção da PN e PAV, comparado ao controle (placebo, outros antissépticos ou cuidados padrão das instituições). No entanto, não houve consenso entre os autores sobre o benefício da clorexidina para prevenção dessas patologias em todas as populações de pacientes adultos em UTI. Uma possível explicação para essa ausência de concordância pode ser a heterogeneidade das populações de UTI, a variabilidade da posologia da clorexidina nos protocolos dos grupos de intervenção e a variabilidade das intervenções nos grupos controle.

Geralmente, nas UTI cardiotorácica, os indivíduos são internados para procedimentos cirúrgicos eletivos e apresentam um estado geral de saúde bucal melhor do que aqueles internados em UTIs de populações com condições clínico-cirúrgicas variadas.^{6,12,35} Esses pacientes apresentam um perfil específico de controle de infecção.⁶ Eles são submetidos a um controle pré-operatório da condição bucal, inclusive com extração de dentes, quando necessário.^{6,15} A intubação é realizada sob condições ótimas e por um curto período de tempo, em geral, 12 a 24h.^{6,12,15,28,35} O uso da clorexidina para descontaminação orofaríngea desses pacientes pode reduzir a colonização de patógenos respiratórios no trato respiratório superior e prevenir a PAV precoce, que ocorre até o quarto dia de intubação.^{6,11} Com a diminuição do risco de desenvolver a PAV, as UTIs cardiotorácica registram baixa incidência de pneumonia, no pós-operatório cirúrgico.^{6,12,35}

Os ensaios clínicos randomizados realizados por De Riso (1996), Houston (2002) e Segers (2006) constituíram uma amostra de 1.868 pacientes de cirurgia cardíaca eletiva.^{36,37,38} Esta amostra representou entre 14% e 77% das populações avaliadas em 14 revisões. Esses estudos, realizados com uma população homogênea, mostraram resultados de eficácia da clorexidina para prevenção da PN e da PAV. Nas revisões onde estes estudos constituíram a maior parte da população avaliada, os resultados podem ter sido influenciados a favor da clorexidina.

A frequência de indivíduos que necessitam de ventilação mecânica na UTI é alta.⁶ Em UTIs com pacientes que apresentam condições clínico-cirúrgicas variadas, o tubo endotraqueal é colocado, na maioria dos casos, em caráter de emergência, sem qualquer preparação do

paciente.^{6,12} Nessa condição, o inóculo bacteriano do trato respiratório superior aspirado para o trato respiratório inferior pode ser o suficiente para rapidamente desenvolver a PAV. Isso faz com que o tubo endotraqueal seja considerado um fator de risco significativo para infecções do trato respiratório inferior. Essa é uma das principais explicações para que o benefício da clorexidina na prevenção da PAV seja menor nessas UTIs.²⁸ A clorexidina pode não ser suficiente para superar o risco infeccioso de um tubo endotraqueal, que age como um reservatório contínuo de condução de microrganismos para os pulmões e interrompe os mecanismos normais do paciente para limpeza de secreções.²⁸

A variabilidade da posologia da clorexidina nas intervenções de higiene bucal foi outra condição relevante, que pode ter dificultado a comparação dos estudos para mostrar efetividade da clorexidina. Todas as revisões descreveram a heterogeneidade das intervenções como uma das limitações dos estudos. A concentração da clorexidina variou de 0,12% a 2% e o volume aplicado entre 2ml e 20ml. Do mesmo modo, a forma de apresentação foi em solução, gel ou spray e o método de aplicação foi lavagem orofaríngea, aplicação por spray, cotonete ou esponja. A frequência variou de uma a quatro vezes ao dia.

Em alguns estudos, a intervenção com clorexidina foi associada a cuidados padrão de higiene bucal das instituições, como a limpeza mecânica da cavidade bucal, que podem ter agido sinergicamente.⁶ Nesse caso, o benefício específico atribuível à clorexidina, na prevenção de pneumonia, não foi estabelecido. Nesse contexto, a falta de padronização das condições de uso do agente terapêutico impede a definição da concentração inibitória mínima da clorexidina para obter um efeito protetor.

O presente estudo identificou limitações importantes quanto a heterogeneidade das populações de UTI, a variabilidade da posologia da clorexidina nos protocolos dos grupos de intervenção e a variabilidade das intervenções nos grupos controle.

Os efeitos adversos da clorexidina descrito nas revisões constituem basicamente de irritação leve da mucosa, sabor desagradável, coloração dos dentes e disgeusia. Estes efeitos são mínimos e reversíveis com a suspensão do uso.^{11,14,17,35} Devido a baixa toxicidade da clorexidina, os benefícios superam os riscos, mesmo nas concentrações mais elevadas.¹⁶

6. CONCLUSÃO E RECOMENDAÇÕES

A clorexidina é um agente farmacológico de baixo custo, com boas propriedades antibacterianas e efeito residual. Atua por via não sistêmica e confere proteção por um intervalo de tempo maior quando comparado ao controle.

Em UTIs com populações de pacientes adultos de cirurgia cardíaca eletiva, a clorexidina mostrou-se efetiva para prevenção da PN. No entanto, em UTIs com populações de pacientes com condições clínico-cirúrgicas variadas, que necessitaram de ventilação por mais de 48hs, a efetividade da clorexidina para a prevenção de PAV foi controversa. Apesar disso, nenhum risco foi explicitado com o uso da clorexidina e os poucos efeitos adversos foram leves e reversíveis.

Devido à natureza da colonização da microbiota oral do paciente internado em UTI e da necessidade de promover conforto ao paciente, o uso da clorexidina constitui-se uma opção terapêutica adequada. Mesmo diante de resultados contraditórios na prevenção da PAV.

Não há um consenso que determine as melhores condições de uso desse agente farmacológico (posologia, dosagem, formulação). Uma opção mais conservadora, é a utilização da concentração da clorexidina 0,12%, que se mostrou eficaz em grande parte dos estudos.

Como contribuição aos serviços de saúde este PTC reuniu informações para subsidiar a adoção de protocolo de higiene bucal para prevenção da PN, para pacientes de cirurgia cardíaca eletiva.

Para populações de pacientes de UTI com condições clínico-cirúrgicas variadas, a evidência é fraca na prevenção da PAV, porém recomenda-se que procedimento de higiene bucal com clorexidina seja realizado antes da intubação do paciente, uma vez que o efeito da clorexidina é rápido e apresenta substantividade

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos* / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 80 p.: il.
2. Balamurugan E, Kanimozhi A, Kumari G. Effectiveness of chlorhexidine oral decontamination in reducing the incidence of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *British Journal of Medical Practitioners* 2012; 5:a512.
3. Oliveira LCBS, Carneiro PPM, Fischer RG, et al. A presença de patógenos respiratórios no biofilme bucal de pacientes com pneumonia nosocomial. *Rev Bras Ter Intensiva* 2007; 19(4):428-433.
4. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388-416.
5. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e das associadas à ventilação mecânica - 2007. *J Bras Pneumol* 2007; 33(Suppl 1):S1-S30.
6. Labeau SO, 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; 11:845-54.
7. Carvajal C, Pobo A, Diaz E, Lisboa T, Llauro M, Rello J. Higiene oral con clorhexidina para la prevención de neumonia en pacientes intubados: revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados. *Med Clin (Barc)* 2010; 135:491-7.
8. Zamora ZF. Efectividad de los cuidados orales en la prevención de la neumonía asociada a ventilación mecánica. Revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos aleatorios. *Enferm Clin* 2011; 21:308-19.
9. Pace MA, Watanabe, E, Facetto MP, Andrade D. Staphylococcus spp. na saliva de pacientes com intubação orotraqueal. *Rev Panam Infectol* 2008; 10 (2):8-12.
10. Chan EY, Ruest A, Meade MO, Cook DJ. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334:889-93.
11. Kola A, Gastmeier P. Efficacy of oral chlorhexidine in preventing lower respiratory tract infections: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hosp Infect* 2007; 66:207-16.

12. Chlebicki MP, Safdar N. Topical chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2007; 35:595-602.
13. Li J, Xie D, Li A, Yue J. Oral topical decontamination for preventing ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hosp Infect* 2013 Aug; 84(4): 283–293.
14. Shi Z, Xie H, Wang P, Zhang Q, Wu Y, Chen E, Ng L, Worthington HV, Needleman I, Furness S. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; Issue 8.
15. Silvestri L, WEIR I, Gregori D, Taylor N, Zandstra D, Van saene JJ, Van saene HK. Effectiveness of oral chlorhexidine on nosocomial pneumonia, causative microorganisms and mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anestesiol* 2014 Jul; 80 (7): 805–820.
16. Buckley MS., Dzierba AL, Smithburger PL, McAllen KJ, Jordan CJ, and Kane-Gill SL. Chlorhexidine for the prevention of ventilator associated pneumonia in critically ill adults. *Journal of Infection Prevention* September 2013; 14:162-169.
17. Hoshijima H, Kuratani N, Takeuchi R, Shiga T, Masaki E, Doi K, Matsumoto N. Effects of oral hygiene using chlorhexidine on preventing ventilator-associated pneumonia in critical-care settings: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Dental Sciences* 2013; 8(4):348-357.
18. Oshodi TO, Bench, S. Ventilator-associated pneumonia, liver disease and oral chlorhexidine. *British Journal of Nursing* 2013; 22(13): 751-758.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância sanitária. Resolução RDC n. 211, 17 de 29 de novembro de 2006. *Aprova instruções gerais e específicas para a utilização da lista das Denominações Comuns Brasileiras, conforme o anexo desta resolução.* Diário Oficial [da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 20 nov. 2006.
20. Micromedex® Healthcare Series. *Drugdex® Evaluations*. Acesso: 05 jul 2015. Disponível em: <http://www.periodicos.capes.gov.br>.
21. Denton GW. *Chlorhexidine: In Disinfection, Sterilization and Preservation*. Philadelphia, PA. Ed Seymour S. Block. Lippincot Williams & Wilkins 2001; p.321- 36.
22. Zanata FB, Rosing CK. Clorexidina: Mecanismo de ação e evidências atuais de sua eficácia no contexto do biofilme supragengival. *Scientific-A* 2007; 1 (2):35-43.
23. Mcdonnell G, Russell AD. Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance. *Clinical Microbiology Reviews* 1999; 12 (1):147-179.

24. Helms JA, Della-Fera MA, Mott AE, Frank ME. Effects of chlorhexidine on human taste perception. *Arch. Oral Biol* 1995; 40:913–920.
25. Munro CL, Grap MJ. Oral health and care in the intensive care unit: state of the science. *Am J Crit Care* 2004; 13(1):25-33.
26. Bellissimo-Rodrigues F, Bellissimo-Rodrigues WT, Viana JM, Teixeira GC, Nicolini E, Auxiliadora-Martins M, *et al.* Effectiveness of oral rinse with chlorhexidine in preventing nosocomial respiratory tract infections among intensive care unit patients. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2009; 30 (10):952–8.
27. Barkvoll P, Rølla G, Svendsen A K. Interaction between chlorhexidine and sodium lauryl sulfate in vivo. *J. Clin. Periodontol* 1989; 16:593-595.
28. 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 May; 174 (5):751-61.
29. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of the CDC and the Health-care Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53(RR-3):1–36.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Manual: Infecções do Trato Respiratório*. 2009. Acesso: 04 mai 2015. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/manual_%20trato_respirat%F3rio.pdf>
31. AMIB – Associação Brasileira de Medicina Intensiva. *Recomendações para higiene bucal em UTI adulto*. Acesso: 04 mai 2015. Disponível em: <<http://www.amib.org.br/detalhe/noticia/amib-lanrecomendacoes-para-higiene-bucal-em-uti-adulto/>>..
32. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hame I C. *et al.* Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Medical Research Methodology* 2007; Feb(15):7–10.
33. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336 (7650):924–6.
34. Pineda, L. A.; Saliba, R.; El Solh, A .A. Effect of oral decontamination with chlorhexidine on the incidence of nosocomial pneumonia: a metaanalysis. *Crit Care* 2006; 10(1):R35.

35. Snyders O, Khondowe O, Bell J. Oral chlorhexidine in the prevention of ventilator-associated pneumonia in critically ill adults in the ICU: a systematic review. *South African Journal of Critical Care* 2011; 27:48-56.
36. DeRiso AJ 2nd, Ladowski JS, Dillon TA, Justice JW, Peterson AC. 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* 1996; 109:1556-61.
37. Houston S, Hougland P, Anderson J, LaRocco M, Kennedy V, Gentry L: Effectiveness of 0.12% chlorhexidine gluconate oral rinse in reducing prevalence of nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Am J Crit Care* 2002; 11:567-570.
38. Segers P, Speekenbrink RG, Ubbink DT, van Ogtrop ML, de Mol BA. Prevention of nosocomial infection in cardiac surgery by decontamination of the nasopharynx and oropharynx with chlorhexidine gluconate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:2460-6.