

FLAVIA RABELLO

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

Faculdade de Odontologia
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte
2016

FLAVIA RABELLO

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

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Odontologia em Saúde Pública

Orientadora: Profa. Dra. Sérgia Maria Starling Magalhães

Co-Orientadora: Profa. Dra. Vânia Eloisa de Araújo Silva

Faculdade de Odontologia
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte
2016

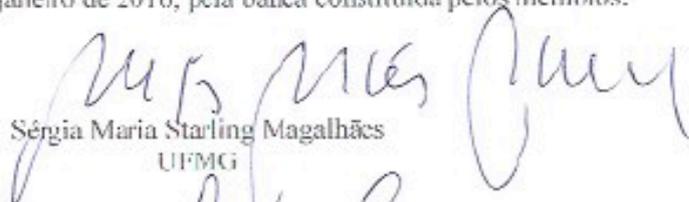
FOLHA DE APROVAÇÃO

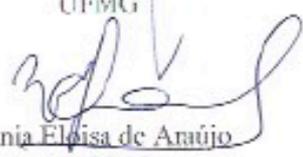
Efetividade da Clorexidina na descontaminação oral de pacientes em Unidade de Terapia Intensiva: overview

Flávia Rabello

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ODONTOLOGIA, como requisito para obtenção do grau de Mestre Profissional em ODONTOLOGIA EM SAÚDE PÚBLICA.

Aprovada em 29 de janeiro de 2016, pela banca constituída pelos membros:


Sêrgia Maria Starling Magalhães
UFMG


Vania Elôisa de Araújo
PUC/MG


Gisele Macedo da Silva Bonfante
PUC/MG


Livia Guimarães Zina
FOU/UFMG

ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO de Flávia Rabello

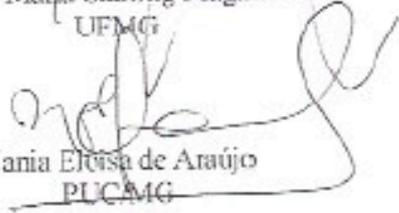
Aos 29 dias de janeiro de 2016, às 14:00horas, na sala 3403 da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, reuniu-se a Comissão Examinadora composta pelos professores Sérgio Maria Starling Magalhães (Orientador) - UFMG, Vania Eloisa de Araújo (Co-orientador) - PUC/MG, Gisele Macedo da Silva Bonfante - PUC/MG e Lívia Guimarães Zina - FO/UFMG para julgamento da dissertação intitulada **Efetividade da Clorexidina na descontaminação oral de pacientes em Unidade de Terapia Intensiva: overview**. A Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Profa. Isabela Almeida Pordens, abriu os trabalhos e apresentou a Comissão Examinadora. Após a exposição oral do trabalho pela aluna e arguição pelos membros da banca, a Comissão Examinadora considerou a dissertação:

) Aprovada

) Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrou-se a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão. Belo Horizonte, 29 de janeiro de 2016.


Sérgio Maria Starling Magalhães
UFMG


Vania Eloisa de Araújo
PUCMG


Gisele Macedo da Silva Bonfante
PUC/MG


Lívia Guimarães Zina
FO/UFMG

A minha família,

Pelo apoio e carinho para
a realização deste mestrado.

AGRADECIMENTOS

A professora S ergia Starling, minha orientadora, que com carinho, sabedoria e paci ncia me acolheu e confiou em mim. Obrigada pelas preciosas contribui es e dedica o na orienta o desse trabalho.

A minha co-orientadora, professora V ania Ara jo, pela amizade, confian a, incentivo e dedica o na orienta o desse trabalho, minha admira o e respeito.

Aos colegas do curso de Mestrado, pelos momentos compartilhados nesta trajet ria.

Aos professores da banca examinadora, pela disponibilidade de tempo para contribuir com a finaliza o desse trabalho.

  Coordena o do Programa de P s-gradua o em Odontologia da Faculdade de Odontologia/ UFMG, pelo suporte cient fico e orienta o nesse processo de constru o do conhecimento.

Aos professores do Curso do Mestrado Profissional pela compet ncia e seriedade no exerc cio de suas fun es.

“Há medicamentos para todas as espécies de doenças, mas se esses medicamentos não forem dados por mãos bondosas, que desejam amar, não será curada a mais terrível das doenças: a doença de não se sentir amado.”

Madre Tereza de Calcutá

RESUMO

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

Instituições hospitalares de diversos países utilizam a clorexidina na higienização bucal de pacientes em unidades de terapia intensiva. No entanto, a efetividade desse agente farmacológico na prevenção da pneumonia nosocomial é controverso para todas as populações de pacientes internados nessas unidades. O objetivo desse estudo foi resumir as evidências sobre a efetividade do uso da clorexidina, nos cuidados com a higiene bucal de pacientes em unidades de terapia intensiva, na prevenção da pneumonia nosocomial. O estudo foi desenvolvido, por meio de uma *overview* de revisões sistemáticas, utilizando artigos localizados nas bases de dados *PubMed*, *Cochrane Library*, *LILACS*, *CRD* e *CINHAL*, bem como busca manual e literatura cinzenta. Foram incluídas 16 revisões sistemáticas (14 com metanálise), sendo a maioria delas com alta qualidade metodológica. Os resultados mostraram que em unidade de terapia intensiva com população adulta de cirurgia cardíaca, a clorexidina foi efetiva na prevenção da pneumonia nosocomial. No entanto, a efetividade da clorexidina foi controversa em unidades de terapia intensiva com populações em condições clínico-cirúrgicas variadas, que necessitaram de ventilação mecânica por mais de 48 horas. Embora a clorexidina tenha apresentado melhores resultados estatísticos de eficácia comparado ao controle e com efeitos adversos mínimos. Em quadros clínicos críticos, a clorexidina pode ser insuficiente para promover uma descontaminação oral inibitória de patógenos, que supere o risco infeccioso de um tubo endotraqueal, que age como um reservatório contínuo de condução de microrganismos para os pulmões. Nesse contexto, o presente estudo contribui para a avaliação da atual abordagem terapêutica de pacientes internados em unidades de terapia intensiva, tendo em vista as evidências do uso da clorexidina na prevenção da pneumonia nosocomial.

Palavras-chave: Clorexidina. Higiene Bucal. Unidades de Terapia Intensiva. Revisão Sistemática.

ABSTRACT

CHLORHEXIDINE EFFECTIVENESS IN PREVENTING PNEUMONIA NOSOCOMIAL IN INTENSIVE CARE UNITS: OVERVIEW

Hospitals in many countries use chlorhexidine in the oral hygiene of patients in intensive care units. However, the effectiveness of this pharmacological agent in the prevention of nosocomial pneumonia is controversial to all populations of hospitalized patients in that unit. The aim of this study was to summarize the evidence on the effectiveness of the use of chlorhexidine in oral hygiene care of patients in intensive care units, on prevention of nosocomial pneumonia. The study was developed, through an overview of systematic reviews, using articles found in PubMed, Cochrane Library, LILACS, CRD and CINHAL and manual search and gray literature. Sixteen systematic reviews were included (14 with meta-analysis), most of them with high methodological quality. The results showed that in the intensive care unit with adult population of cardiac surgery chlorhexidine was effective for prevention of nosocomial pneumonia. However, the effectiveness of chlorhexidine was controversial in intensive care units with populations in varied clinical and surgical conditions, requiring mechanical ventilation for more than 48 hours. Though chlorhexidine has shown better statistical efficacy results compared to the control with minimal side effects. In critical clinical settings, chlorhexidine may be insufficient to promote inhibitory oral decontamination of pathogens, which outweighs the risk of infection of an endotracheal tube, which acts as a continuous reservoir of microorganisms for driving the lungs. In this context, this study contributes to the assessment of the current therapeutic approach of patients in intensive care units, given the evidence of the use of chlorhexidine in preventing nosocomial pneumonia.

Keywords: Chlorhexidine. Oral Hygiene. Intensive Care Units. Systematic Review.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CENTRAL	The Cochrane Central Register of Controlled Trials
CDC	Centro de Controle de Doenças
CHX	Clorexidina
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
ECR	Ensaio clínico randomizado
GRADE	Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
OR	Odds Ratio
PAV	Pneumonia associada à ventilação
PN	Pneumonia nosocomial
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyse
RR	Risco relativo
RS	Revisão sistemática
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

LISTA DE FIGURAS

Figura 1(artigo) - Fluxograma da seleção dos estudos.....	42
---	----

LISTA DAS TABELAS

Tabela 1 (artigo) - Estratégia de busca em bases de dados eletrônicas	39
Tabela 2 (artigo) - Qualidade metodológica e qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas	43
Tabela 3 (artigo) - Síntese dos resultados	47
Tabela 3 (parecer técnico científico) - Características e síntese dos resultados das revisões sistemáticas	71

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REFERÊNCIAL TEÓRICO	19
2.1 A UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA E A POPULAÇÃO ASSISTIDA.....	19
2.2 PNEUMONIA NOSOCOMIAL (PN) E PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO (PAV).....	22
2.3 DESCONTAMINAÇÃO DA CAVIDADE BUCAL DE PACIENTES CRÍTICOS.....	24
2.4 HIGIENE BUCAL COM CLOREXIDINA.....	26
3 OBJETIVO	31
4 MÉTODOS	32
4.1 ESTRATÉGIAS DE BUSCA PARA SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	32
4.2 OUTROS RECURSOS DE PESQUISA.....	32
4.3 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO E EXCLUSÃO DE ARTIGOS	32
4.4 PARTICIPANTES.....	33
4.5 INTERVENÇÃO	33
4.6 DESFECHO	33
4.7 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	33
4.8 EXTRAÇÃO E GERENCIAMENTO DOS DADOS	33
4.9 QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES INCLUÍDAS.....	34
4.10 QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DAS REVISÕES INCLUÍDAS	34
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	35
5.1 ARTIGO	35
5.2 PRODUTO TÉCNICO	55
5.2.1 PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO	55
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	85
REFERÊNCIAS	86

ANEXO A - Check-list de itens da revisão sistemática segundo o PRISMA, check-list PRISMA 2009	92
ANEXO B - Domínios para avaliar a qualidade metodológica segundo o sistema AMSTAR.....	94
ANEXO C - Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE	96
ANEXO D - Normas para submissão de artigo	97
APÊNDICE A - Estratégia de busca	104
APÊNDICE B - Dados extraídos das revisões sistemáticas	105
APÊNDICE C - Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas .	119
APÊNDICE D - Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas...	120

1 INTRODUÇÃO

A higiene bucal com clorexidina é utilizada para redução da placa bacteriana e inflamação gengival, em pacientes saudáveis, há décadas. Como intervenção preventiva é considerada padrão ouro para descontaminação da cavidade bucal. (GROSSMAN,1986; HORTENSE, 2010). Dentro de uma abordagem terapêutica, a descontaminação com clorexidina da cavidade bucal de paciente internado em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), tende a ser assumida também como profilaxia padrão.

As UTIs agrupam pacientes com diferentes graus de complexidade assistencial e com demanda elevada de cuidados. Esses pacientes necessitam, com frequência, de equipamento para suporte respiratório (ventiladores) e apresentam uma condição imunológica comprometida, devido a doenças ou uso de medicamentos imunossupressores (PACE, 2008; ZAMORA *et al.*, 2011). Nessa unidade, o cuidado assume características peculiares em virtude da condição crítica do paciente, que apresenta um quadro clínico complexo e necessita de cuidados multiprofissionais específicos. A assistência está relacionada ao cuidado intensivo, integral e com monitoramento permanente. Os pacientes requerem atendimento de excelência, com profissionais que apresentem um conhecimento baseado em evidências, para a aplicação de práticas seguras, que são imprescindíveis para a recuperação da saúde. (BALAMURUGAM *et al.*, 2012; BACKES, 2015).

Quadros clínicos de periodontopatias (gengivites e periodontites) e xerostomia são muito 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. Essas periodontopatias são doenças multifatoriais de etiologia infecciosa e de natureza inflamatória, que estão associadas a colonização do biofilme (LABEAU *et al.*, 2011; OLIVEIRA, 2007; PACE, 2008).

O desenvolvimento do biofilme é um processo natural e, normalmente é encontrado nas superfícies dos dentes e no dorso da língua. O biofilme abriga patógenos e facilita a colonização das vias aéreas superiores, disponibilizando alta concentração de patógenos na saliva, que podem ser aspirados para as vias aéreas inferiores (OLIVEIRA, 2007). Um milímetro cúbico de biofilme pode conter aproximadamente 100 milhões de bactérias e servir como um reservatório permanente de patógenos potenciais ao desenvolvimento de infecções (CARVAJAL *et al.*, 2010; MUNRO, 2004; ZAMORA, 2011).

A presença do tubo endotraqueal, quando necessário para dar suporte de ventilação mecânica, dificulta o acesso à cavidade bucal, podendo proporcionar um ambiente que facilita a colonização do biofilme (PACE, 2008). Essa colonização pode constituir-se um importante reservatório de patógenos respiratório. A translocação desses patógenos para o trato respiratório inferior pode ser o primeiro passo para a patogênese de infecção respiratória. Esses microrganismos ao serem aspirados para o pulmão, comprometem as defesas imunes e são associados ao desenvolvimento da Pneumonia Nosocomial (PN) e a Pneumonia Associada à Ventilação (PAV) (CARVAJAL *et al.*, 2010; OLIVEIRA, 2007, SILVESTRE *et al.*, 2014)

A PN e a PAV diferem, conceitualmente, pela presença do tubo endotraqueal. A PN ou hospitalar ou pneumonia adquirida no hospital (PAH) ocorre após 48h da admissão hospitalar, excluindo assim casos em que a infecção já estava incubada no momento da internação. A PAV é aquela que surge 48-72h após intubação endotraqueal e instituição da ventilação mecânica invasiva (SBPT, 2007).

O conhecimento de que a colonização do biofilme dentário pode hospedar microrganismos patogênicos respiratórios, que podem ser aspirados e causar infecção no trato respiratório inferior, sustenta a hipótese de que a descontaminação da cavidade bucal com clorexidina pode prevenir o desenvolvimento da PN e PAV, justificando o aprofundamento desse assunto, a fim de verificar se as evidências confirmam essa hipótese. Embora a descontaminação da cavidade bucal usando clorexidina seja adotada em grande parte das instituições de saúde, transformando-

se em um padrão de qualidade do serviço, seus benefícios reais precisam ser estabelecidos.

Devido à gravidade atribuível a PN e PAV na UTI, a descontaminação da cavidade bucal pode desempenhar um papel-chave no cuidado intensivo do paciente, para a prevenção dessas patologias. As implicações de alta prevalência dessas patologias na UTI, impactam significativamente a taxa de mortalidade e representam um custo adicional para as instituições, com prolongamento da internação, aumento na necessidade de medicamentos, comorbidades e aumento da utilização de recursos de saúde (CHLEBICKI, 2007; SILVESTRE, 2014). Além da demanda por leitos de UTI, que é um desafio para os gestores. Desse modo, procedimentos simples que possam reduzir o risco de complicações são fundamentais dentro das UTIs. No entanto, para a adoção desses procedimentos é necessário que existam fortes evidências de sua efetividade.

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. (BALAMURUGAN *et al.*, 2011; LABEAU *et al.*, 2011; CHAN *et al.*, 2007; LI *et al.*, 2013). Essa intervenção pode ser obtida por descontaminação digestiva seletiva, profilaxia com antibiótico tópico e antissépticos (CHAN *et al.*, 2007; LI *et al.*, 2013; KOLA e GASTMEIER, 2007; CHLEBICKI *et al.*, 2007). O uso de antibiótico, no entanto, pode induzir à resistência bacteriana (SHI *et al.*, 2013). Desse modo, a higiene bucal com clorexidina pode ser uma opção para descontaminação da cavidade orofaríngea. Essa conduta pode modificar a evolução do paciente crítico, prevenindo a incidência de PN (LI *et al.*, 2013; KOLA e GASTMEIER, 2007; CHLEBICKI *et al.*, 2007; SHI *et al.*, 2013).

A literatura mostra que um dos possíveis benefícios capazes de modificar a evolução do paciente na UTI é a prevenção da PN e da PAV, conferida pela descontaminação da cavidade orofaríngea. Nosso objetivo convergiu assim, para a avaliação da efetividade da descontaminação da cavidade bucal com clorexidina, para a prevenção dessas pneumonias. No entanto, embora exista farta literatura a respeito, os estudos

publicados mostram resultados controversos quanto a efetividade do uso da clorexidina na higiene bucal, para prevenir a PN e a PAV em todas as populações de UTI.

A questão fundamental é o objetivo da descontaminação da cavidade bucal, no caso do paciente criticamente doente. Submeter um paciente com múltiplas complicações, que já o colocam em risco a vida, a um procedimento, sem evidências de um benefício, é uma questão ética. Além disso, mensurar o benefício e verificar sua significância estatística é fundamental para sustentar a adoção, pela instituição, de mais um procedimento que implica em manipulação desse paciente. Essa foi a questão inicial que motivou esse estudo.

Nesse contexto, esse estudo se propõe a realizar uma *Overview* de Revisões Sistemáticas. Esse desenho de estudo integra e sumaria as informações de revisões sistemáticas existentes sobre uma determinada situação clínica, considerando todas as intervenções disponíveis para o tratamento ou a prevenção de uma situação clínica específica (SILVA, 2014).

Uma única revisão sistemática não aborda todas as potenciais intervenções para uma condição clínica e os tomadores de decisão em saúde podem ter dificuldades para encontrar, avaliar, comparar e sumariar as informações de todas revisões sistemáticas relevantes. Assim, uma *overview* disponibiliza um resumo integrado de vários estudos, para obter evidências sobre as potenciais intervenções clínicas para uma condição de saúde, em um único documento, a fim de reduzir as dúvidas para a tomada de decisão (SILVA, 2014).

Este estudo pode contribuir, para os gestores de saúde, que atuam em unidade de terapia intensiva, subsidiar a elaboração de protocolos de higiene bucal de pacientes sob cuidados intensivos, visto que a evidência científica é imprescindível para propiciar a recuperação e sobrevivência destes pacientes, bem como recompor suas condições estáveis.

Tendo em vista que a literatura, apesar de extensa, apresenta informações controversas acerca do benefício clínico da higienização bucal com clorexidina em todas as populações de UTI para prevenção da PN. A proposta deste estudo foi verificar, por meio de uma overview, a efetividade da clorexidina, na higiene bucal de pacientes internados em UTI, para prevenir a PN. Com isso, reunir evidências para extrair uma conclusão que contribua para o cuidado do paciente em estado crítico.

2 REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1 A unidade de terapia intensiva e a população assistida

A UTI é constituída por um conjunto de elementos funcionalmente agrupados, destinada ao atendimento de pacientes graves ou de risco, potencialmente recuperáveis, que necessitam de assistência médica ininterrupta, com atuação de uma equipe de saúde multiprofissional, com recursos humanos especializados, além de equipamentos de tecnologia complexa (BRASIL, 2010).

O primeiro ambiente que remete a uma UTI surgiu no início do século XIX, durante a Guerra da Criméia (1854-1856). A enfermeira Florence Nightingale, ao colaborar nos cuidados e na higiene dos soldados feridos, classificava os doentes de acordo com o grau de dependência, dispondo-os nas enfermarias de tal maneira que os mais graves ficassem próximos à área de trabalho das enfermeiras, para maior vigilância e melhor atendimento. Na década de 30 do século XX, na Alemanha, as UTIs evoluíram com a criação de salas de recuperação para assistência intensiva a pacientes no pós-operatório. Na década de 40, nos Estados Unidos, surgiram as salas de recuperação cirúrgica em Rochester, Minnesota, Nova York e em Nova Orleans. E nos anos 50, durante a epidemia de poliomielite nos Estados Unidos, surgiram as técnicas de ventilação mecânica prolongada, nos centros regionais para o atendimento aos pacientes. (WEIL, 1992).

No Brasil, a implantação de UTI, teve início na década de 70, no Hospital Sírio-Libanês, em São Paulo e atualmente é uma unidade presente dentro do contexto hospitalar nacional (AMIB, 2015).

A Portaria Nº 3432/1998 do Ministério da Saúde (MS) estabelece a existência de UTI, com número de leitos correspondente a no mínimo 6 dos leitos totais em todo hospital de nível terciário, com capacidade instalada igual ou superior a 100 leitos e em todo hospital que atenda gestante de alto risco. Neste último caso, o hospital deve dispor

de UTIs adulto e neonatal, sendo que, a UTI neonatal deverá atender aos parâmetros de necessidade populacional, estabelecidos na Portaria Nº 930/2012, de disponibilizar no mínimo cinco leitos para cada 1.000 (mil) nascidos vivos.

A Portaria Nº 1101/2002 do Ministério da Saúde, estabelece os parâmetros de cobertura assistencial e a necessidade de leitos hospitalares. A estimativa considera que devem ser ofertados 2,5 a três leitos hospitalares totais para cada 1.000 habitantes. E a partir destes dados, calcula-se em média, a necessidade de no mínimo 4% e até 10% de leitos de UTI do total de leitos hospitalares, o que corresponde a um a três leitos de UTI para cada 10.000 habitantes.

A Resolução RDC Nº 7 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), define o Sistema de Classificação de necessidades de cuidados, como requisito mínimo para o funcionamento da UTI. Os serviços de tratamento intensivo dividem-se de acordo com a faixa etária dos pacientes atendidos, nas seguintes modalidades:

- Unidade de Terapia Intensiva (UTI): área crítica destinada à internação de pacientes graves, que requerem atenção profissional especializada de forma contínua, materiais específicos e tecnologias necessárias ao diagnóstico, monitorização e terapia;
- Unidade de Terapia Intensiva - Adulto (UTI-A): UTI destinada à assistência de pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, podendo admitir pacientes de 15 a 17 anos, se definido nas normas da instituição;
- Unidade de Terapia Intensiva Especializada: UTI destinada à assistência a pacientes selecionados por tipo de doença ou intervenção, como pós-operatório de cirurgia cardiovascular, coronariana, neurológica, cirúrgica, respiratórias, trauma, transplantes. Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTI-N): UTI destinada à assistência a pacientes admitidos com idade entre zero e 28 dias;
- Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTI-P): UTI destinada à assistência a pacientes com idade de 29 dias a 14 ou 18 anos, sendo este limite definido de acordo com as rotinas da instituição;

- Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica Mista (UTI-Pm): UTI destinada à assistência a pacientes recém-nascidos e pediátricos numa mesma sala, porém havendo separação física entre os ambientes de UTI Pediátrica e UTI Neonatal.

A UTI e o Centro de Tratamento Intensivo (CTI) são nomenclaturas utilizadas como sinônimos. No entanto, conceitualmente o CTI é o agrupamento de mais de uma UTI, numa mesma área física, destinada à assistência de pacientes selecionados por tipo de intervenção ou doença, como cirúrgico, neurológico, trauma, cardiopatias, entre outras.

A equipe de profissionais que atuam na UTI deve ser dimensionada, quantitativa e qualitativamente, de acordo com o perfil assistencial, a demanda da unidade e legislação vigente, com atuação exclusiva na unidade e com no mínimo os profissionais médicos, enfermeiro, fisioterapeuta e técnico de enfermagem. Além disso, o paciente deve receber assistência integral e interdisciplinar, que deve incluir assistência farmacêutica, psicológica, fonoaudiologia, social, nutricional, de terapia nutricional enteral e parenteral, de terapia ocupacional e odontológica (BRASIL, 2010).

Conforme legislação vigente no Brasil, os profissionais de odontologia não estão inseridos na equipe mínima para atuação em UTI (BRASIL, 2010). Em 2008, foi elaborado o projeto de lei nº 2776 para estabelecer a obrigatoriedade da presença um cirurgião-dentista na equipe multiprofissional das UTIs. Esse projeto obteve parecer favorável tanto da Comissão de Seguridade Social e Família, em 2012, como pela Comissão de Constituição e Justiça e Cidadania, em 2013 e aguarda atualmente, apreciação do Senado Federal (BRASIL, 2008).

Há uma tendência mundial na redução de leitos hospitalares e sua substituição pela atenção ambulatorial ou domiciliar. Essa redução foi alterada pelas mudanças no perfil demográfico e epidemiológico das populações, pela mudança do modelo assistencial (expansão da atenção primária à saúde e perda da hegemonia do modelo “hospitalocêntrico”), pela desconcentração da prestação de diversos serviços

assistenciais e surgimento de novas modalidades assistenciais, como o hospital-dia, a cirurgia ambulatorial, a assistência domiciliar ou mesmo de novos tipos de serviços de saúde, como os centros de enfermagem. Com esse cenário mundial, há uma significativa variação dos parâmetros utilizados para se programar a necessidade de leitos gerais e especializados. Para alguns tipos de leitos, esses parâmetros são melhor estruturados, como no caso dos leitos de terapia intensiva (OECD, 2011).

2.2 Pneumonia Nosocomial (PN) e Pneumonia Associada à Ventilação (PAV)

A aspiração é a principal via de penetração de bactérias que colonizam a cavidade orofaríngea e são translocadas para o trato respiratório inferior. Essa via favorece a penetração de um inóculo de microrganismos, que ultrapassam a capacidade de defesa do paciente e podem causar o desenvolvimento de pneumonia. Geralmente, a colonização por patógenos na cavidade bucal precede a colonização pulmonar. (BUCKEY *et al.*, 2013; SILVESTRI *et al.*, 2014).

Diversas condições em UTIs favorecem a colonização e a aspiração de microrganismos, podendo contribuir para aumentar a colonização bacteriana da cavidade bucal e/ou facilitar a entrada de bactérias patogênicas no trato respiratório inferior. Entre esses fatores estão a posição supina, re-intubação, manipulação dos circuitos das vias aéreas, manipulação dos ventiladores mecânicos, acúmulo de secreções subglóticas, estado de coma, nutrição enteral e a dificuldade na remoção do biofilme. (PINEDA *et al.*, 2006; KOLA e GASTMEIER, 2007; ZAMORA, 2011).

A PN ocorre por invasão bacteriana no trato respiratório inferior (especialmente bastonetes Gram-negativos - *Acinetobacter spp.*, *Staphylococcus aureus* sensíveis a meticilina, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.* e *Proteus mirabilis*), por aspiração de secreção presente na orofaringe e por inalação de aerossóis contaminados. Na cavidade bucal, essas bactérias podem colonizar as superfícies dos dentes, próteses, mucosa oral e o respectivo biofilme, sendo mais um fator de risco relacionado ao desenvolvimento de pneumonia (OLIVEIRA, 2007; SILVESTRE, 2014).

O trato respiratório, apresenta normalmente, mecanismos de defesa contra a penetração de microrganismos por mecanismos naturais como: barreiras anatômicas (glote e faringe); reflexo da tosse, que ajuda a expelir partículas inaladas; fluxo salivar, que lava as superfícies epiteliais; estruturas mucociliares, que retêm microrganismos a serem expelidos através da nasofaringe ou enviados à orofaringe para serem eliminados pela salivação (AMARAL, 2009). No entanto, a diminuição do fluxo salivar com o objetivo de desidratação terapêutica para melhorar a performance respiratória e cardíaca e a diminuição do reflexo da tosse associado a uma higiene bucal insatisfatória, favorece a colonização da cavidade orofaríngea por patógenos respiratórios, que podem favorecer infecções pulmonares subsequentes, maior número de episódios de febre e o desenvolvimento de pneumonia (KOLA E GASTMEIER, 2010; ZAMORA, 2011).

A PN é uma complicação frequente em pacientes hospitalizados, principalmente os que são internados em UTI (BRASIL, 2010). A incidência de pneumonia pode ser ainda maior, quando são avaliados apenas pacientes em ventilação mecânica. Estima-se um risco de desenvolvimento de pneumonia de 3% por cada dia de ventilação mecânica na primeira semana, caindo para 2% ao dia na segunda e para 1% ao dia a partir da terceira semana (SBPT, 2013).

Pneumonia nosocomial é a infecção mais comum que pode ser adquirida na UTI e o risco de desenvolvimento é de 10-20 vezes maior que em outro ambiente hospitalar (OLIVEIRA, 2007). A PN é considerada precoce quando ocorre até o quarto dia de internação e considerada tardia quando inicia após cinco dias da hospitalização (SBPT, 2013).

Os principais fatores de risco envolvidos no desenvolvimento de PN são: idade acima de 70 anos, doenças pulmonares e cardíacas, depressão do nível de consciência, desnutrição, uso de sondas ou de cânula nasogástrica, macro ou microaspiração de secreção traqueobrônquica, uso prévio de antimicrobianos, broncoscopia e broncoaspiração de microrganismos da orofaringe, suporte nutricional enteral, posição do paciente e a elevação insuficiente da cabeceira (PACE, 2008).

Raymond e Aujard (2000) realizaram um estudo epidemiológico multicêntrico em oito países europeus, com crianças internadas em 20 UTI-P (5 UTI-P, 7 unidades neonatais, 2 unidades de hematologia-oncologia, 8 unidades de pediatria geral), com o objetivo de determinar as taxas de infecções hospitalares em crianças. Os resultados mostraram incidência de 23,6% de infecções nosocomiais nessas unidades.

No caso, em que o paciente internado em UTI, necessita de suporte mecânico de ventilação e desenvolve a pneumonia, essa infecção é associada à ventilação e denominada de PAV. Essa pneumonia ocorre de 48-72hs após intubação endotraqueal e instituição da ventilação mecânica invasiva. Sendo que, o processo de intubação contribui para o risco dessa infecção pulmonar. A PAV também é classificada em precoce e tardia, sendo considerada precoce quando ocorre até o quarto dia de intubação e início da ventilação mecânica e considerada tardia quando inicia após o quinto dia da intubação e ventilação mecânica (ATS, 2005; SBPT, 2013). A PAV ocorre em 9- 27% de todos os pacientes adultos entubados, sendo o risco mais elevado no início do curso de permanência no hospital. O risco de morte na UTI, de pacientes adultos entubados é de 2-10 vezes maior que em pacientes sem ventilação (CAVALCANTI, 2005; OLIVEIRA, 2007).

Além do impacto sobre a morbimortalidade, a PN e PAV impactam significativamente no tempo de internação e conseqüentemente no custo do tratamento (CARVAJAL *et al.*, 2010; CHAN *et al.*, 2007; LABEAU *et al.*, 2011; PINEDA *et al.*, 2006).

2.3 Descontaminação da cavidade bucal de pacientes críticos

A descontaminação da cavidade bucal de pacientes críticos por procedimento de higiene bucal pode ser uma alternativa para redução de microrganismos patogênicos que podem causar pneumonia em UTI (CHAN, 2007).

A desidratação da cavidade bucal, devido à abertura prolongada da boca, como na presença de tubo endotraqueal para ventilação mecânica, associada a ausência de

cuidados adequados de higiene bucal, pode intensificar a colonização do biofilme e também ocasionar uma redução do efeito de tamponamento da saliva (SHI *et al.*, 2013). Com a colonização contínua da boca por microrganismos patogênicos, o biofilme atua como um reservatório permanente de microrganismos, que podem causar infecções a distância aumentando do número de microrganismos na cavidade orofaríngea disponíveis para a translocação e colonização do pulmão (SCANNAPIECO, 2003; MUNRO, 2004).

Estudo realizado por Oliveira (2007), com pacientes internados em UTI, mostrou que a probabilidade de colonização de patógenos respiratórios na cavidade oral é alta, aonde 70% das bactérias estão presentes no biofilme bucal e 63% das mesmas bactérias são encontradas na língua. Bactérias usualmente responsáveis pelo estabelecimento de PN, não são comuns da microbiota orofaríngea residente, mas podem colonizar a cavidade bucal em algumas situações, como no caso de internação em UTI (OLIVEIRA, 2007; LI *et al.*, 2013; SILVESTRE *et al.*, 2014).

A descontaminação é um processo de eliminação ou inibição do crescimento de microrganismos na pele ou mucosas, por meio de antissépticos, que devem ter como característica singular a baixa causticidade e a hipoalergenicidade (TABLAN, 2004).

Para reduzir a colonização da cavidade bucal por patógenos pode ser realizada a descontaminação bucal usando antibióticos ou antissépticos. O uso contínuo de antibióticos pode aumentar o risco de aquisição de resistência dos microrganismos (PANCHABAI, 2009). Como opção, a descontaminação da cavidade bucal pode ser realizada com antisséptico, como a clorexidina, que age rapidamente em múltiplos locais-alvo, com efeitos adversos mínimos (CHAN *et al.*, 2007; BALAMURUGAN *et al.*, 2012; ZAMORA, 2011; LI *et al.*, 2013).

Os critérios para escolha do antisséptico devem basear-se em algumas propriedades e requisitos: ter amplo espectro de ação, rápida resposta, efeito residual e cumulativo, ser estável e não corrosivo, baixa toxicidade, baixa inativação por matéria orgânica,

ter odor agradável e boa aceitação pelo usuário, custo acessível e disponibilidade no mercado local (MICROMEDEX, 2015).

Nas UTIs, os pacientes são dependentes para atender às suas necessidades de higiene bucal. Essa atividade básica dentre os cuidados intensivos é realizada comumente pelos profissionais de enfermagem e considerada uma intervenção primária para prevenção de doenças, para evitar complicações sistêmicas de origem na boca e promover conforto ao paciente (PACE, 2008; SHI *et al.*, 2013).

A atuação da odontologia na equipe interdisciplinar em UTIs é recente no Brasil. Há poucos registros na literatura de cirurgiões dentistas atuando nesse setor antes da década de 90, em procedimentos além dos que envolvem cirurgias bucomaxilofacial ou procedimentos em pacientes com indicação sob anestesia geral (GODOI *et al.*, 2009). O cirurgião-dentista enfrenta constantemente obstáculos para integrar equipes multidisciplinares em UTI devido à baixa prioridade atribuída aos procedimentos odontológicos e diante dos numerosos problemas apresentados pelo paciente crítico. Entretanto, a literatura tem demonstrado, de maneira clara e vigorosa, a influência da condição bucal na evolução do quadro dos pacientes internados em UTI (MORAIS e col., 2006). Estudo realizado por Araújo *et al.* (2009) ressalta a importância da presença do cirurgião dentista na equipe multidisciplinar para atuar nos casos com envolvimento de procedimentos odontológico.

2.4 Higiene bucal com clorexidina

Agentes antimicrobianos têm sido usados desde os tempos de Hipócrates na forma de produtos naturais ou químicos, na tentativa de evitar o aparecimento ou disseminação de infecções. Com os avanços científicos, a partir do século XX, surgiram novos compostos, como a clorexidina (CERQUEIRA, 1997).

A clorexidina foi sintetizada nos anos 40, pelas Indústrias Químicas Imperiale, na Inglaterra, por ocasião de pesquisas conduzidas para o combate à malária. Ela foi

introduzida no mercado em 1954, como um antisséptico para ferimentos na pele e disponibilizada nas formas de acetato, hidrocloreto e digluconato. Rapidamente se destacou por suas propriedades altamente bactericidas, associadas a baixa toxicidade e afinidade química com as estruturas da pele e mucosas. Estas características tornaram a clorexidina um importante antisséptico, inclusive na área odontológica (DENTON, 2001).

O primeiro estudo do uso da clorexidina na odontologia foi realizado por Løe e Rindom Schiott, em 1970. Nesse estudo, foram realizados bochechos de uma solução de gluconato de clorexidina 0,2%, duas vezes por dia, por um período de 21 dias. Os resultados obtidos mostraram eficácia na diminuição do crescimento do biofilme bacteriano e no desenvolvimento de gengivite, clinicamente detectáveis (LØE E SCHIOTT, 1970).

Nas instituições de saúde, a clorexidina é usada como antisséptico para a higienização das mãos, no preparo cirúrgico da pele do paciente e banho pré-operatório. Em procedimentos odontológicos é utilizada para reduzir ou eliminar a flora bacteriana patogênica do biofilme e promover a homeostase da cavidade bucal; em procedimentos pré e pós cirúrgicos; em casos que o paciente não consegue realizar a higiene bucal mecânica com escova, pasta e fio dental e como solução irrigadora em procedimentos endodônticos. (DENTON, 2001)

A clorexidina é classificada como detergente catiônico bis-biguanida, com ação bactericida em altas concentrações, que causam precipitação e coagulação das proteínas citoplasmáticas e morte bacteriana. E com ação bacteriostática em baixas concentrações, que altera a integridade da membrana celular inibindo enzimas glicolíticas e proteolíticas. A diferença entre essas duas classificações está no tempo de exposição, quantidade de microrganismos presentes e na concentração do agente farmacológico (TABLAN, 2004; ZANATA, 2007).

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, o que permite a penetração das moléculas de clorexidina no interior das bactérias e, conseqüentemente, a morte destes microrganismos (ZANATA, 2007).

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 (TABLAN, 2004; DENTON, 2001; MICROMEDEX, 2015).

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 (MICROMEDEX, 2015). Sua atividade microbicida é pH dependente, sendo que o nível ótimo varia de 5,5 a 7,0 (DENTON, 2001).

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 dicatitônica, uma extremidade catitônica 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 12 horas. Sua atividade bactericida é reduzida na presença de exsudato purulento e sangue (MCDONNELL,1999; MICROMEDEX, 2015; ZANATA, 2007).

A clorexidina não tem sido associada a quaisquer alterações teratogênicas e 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 (TABLAN, 2004; DENTON, 2001).

O uso prolongado da clorexidina 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 e por isso 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 (HELMS,1995; SEGERS,2006; BELLISSIMO-RODRIGUES, 2009).

A clorexidina está registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária, nas Denominações Comuns Brasileiras (DCB), com o nome de gliconato de clorexidina, com registro número 02437, como um agente farmacológico (BRASIL, 2010). Esse agente é comercializado como: solução aquosa de digluconato de clorexidina®, Peridex®, PerioGard®; Oro-Clense®; Corsody®, Chlorhexamed®; Savacol®; Cariax®, Clorexidina®; Paradontax ®; Noplak®.

A higiene bucal regular com clorexidina é adotada como padrão de conduta para pacientes de UTI sob ventilação mecânica, em diversos 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 (KLOMPAS *et al.*, 2014).

Em pesquisa realizada em 59 unidades de cuidados intensivos, de sete países da Europa, foram entrevistados profissionais representantes de UTIs, dos quais 91% dos entrevistados eram enfermeiros. A higiene bucal foi considerada como prioridade

elevada em pacientes sob ventilação mecânica por 88%. Realizar a limpeza da cavidade bucal foi considerada difícil por 68% dos entrevistados, e desagradável de ser executada em 32%. Entre os entrevistados, 37% consideraram que apesar de sua atuação, a saúde bucal piorou ao longo do tempo em pacientes entubados. As práticas de cuidados bucais foram realizadas uma vez por dia (20%), duas vezes (31%) ou três vezes (37%). A higiene bucal consistiu principalmente em lavagem da boca (88%), em sua maioria realizada com clorexidina (61%) (RELLO, 2007).

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 (TABLAN, 2004).

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 (SBPT, 2007). A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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 específicas para reduzir a ocorrência de PAV (BRASIL, 2009). 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 (AMIB, 2013).

O uso da clorexidina na higiene bucal de pacientes em UTI pode atuar na prevenção de pneumonia pela ação na redução de patógenos pulmonares presentes na cavidade bucal. Com baixo custo comparado a um tratamento com antibióticos (SNYDERS, 2011).

3 OBJETIVO

Elaborar uma *overview* de revisões sistemáticas para resumir as evidências sobre a efetividade do uso da clorexidina, nos cuidados com a higiene bucal de pacientes em unidades de terapia intensiva, quando comparado ao uso de placebo ou outros antissépticos ou cuidado padrão das instituições, na prevenção da pneumonia nosocomial.

4 MÉTODOS

Essa *overview* de revisões sistemáticas foi elaborada utilizando como referência o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA), composto por 27 itens-guia (LIBERATI *et al.*, 2009) (Anexo A).

4.1 Estratégias de busca para seleção dos estudos

Foi realizada uma busca eletrônica de artigos relevantes publicados até 15 de junho de 2015, nas bases de dados *Pubmed* (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), *Lilacs* (<http://lilacs.bvsalud.org>), *Centre of Reviews and Dissemination (CRD)* (<https://www.york.ac.uk/crd/>), *Cochrane Library* (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search>) e *CINHAL* (<https://health.ebsco.com/products/the-cinahl-database>). Para cada base de dados foram elaboradas estratégias de busca utilizando termos indexados e sinônimos (Apêndice A).

4.2 Outros recursos de pesquisa

Na busca manual, foram investigadas as listas de referência dos estudos incluídos. A literatura cinzenta foi pesquisada por meio da 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*.

4.3 Critérios de seleção e exclusão de artigos

Foram incluídas todas as revisões sistemáticas, com e sem metanálise, que avaliaram a utilização da clorexidina na higiene bucal de pacientes internados em UTI, comparado ao uso de placebo, outros antissépticos ou cuidado padrão das instituições. Foram excluídos os estudos de revisões não sistemáticas e ensaios clínicos. Não houve restrição quanto ao idioma, ao ano de publicação e a faixa etária dos pacientes incluídos nos estudos das revisões.

4.4 Participantes

Os participantes elegíveis foram pacientes internados em unidades de terapia intensiva hospitalar.

4.5 Intervenção

Procedimentos de higiene bucal com clorexidina, em concentrações que variaram de 0,12% a 2% e na forma de apresentação solução ou gel.

4.6 Desfecho

Os desfechos avaliados foram a PN e a PAV.

4.7 Seleção dos estudos

Artigos em duplicata de diferentes bases de dados foram identificados por meio do Programa *End Note*[®]. A seleção dos estudos foi realizada por dois avaliadores (mestranda e co-orientadora) de forma independente, que aplicaram os critérios de elegibilidade: tipo de intervenção, tipo de paciente e tipo de estudo. Numa primeira etapa foi realizada a leitura dos estudos por título/resumo e, em seguida, a leitura do artigo na íntegra. As discordâncias foram discutidas com um terceiro avaliador (orientadora).

4.8 Extração e gerenciamento dos dados

Os dados extraídos foram: número de estudos incluídos, número de participantes, tipo de população de UTI, intervenções realizadas, desfechos, resultados, efeitos adversos e limitações dos estudos (Apêndice B).

4.9 Qualidade metodológica das revisões incluídas

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi avaliada por meio da ferramenta AMSTAR (SHEA, 2007), composta por 11 itens, que compreendem requisitos mínimos de uma revisão sistemática (Anexo B). Para cada requisito cumprido aplicou-se um ponto. A qualidade metodológica foi classificada como alta (8 a 11 pontos), média (4 a 7 pontos) e baixa ≤ 3 pontos (Apêndice C).

4.10 Qualidade da evidência das revisões incluídas

Para avaliar a qualidade da evidência, utilizou-se o modelo para avaliação da qualidade de revisão sistemática proposto por Guyatt *et al.*, o sistema GRADE. (Guyatt *et al.*, 2008) (Anexo C). Segundo os autores, as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados são consideradas de qualidade alta e, por uma avaliação crítica, essa qualidade pode ser rebaixada ponderando o efeito da intervenção no desfecho, a presença de heterogeneidade nas intervenções, a evidência indireta e o viés de publicação. A força da recomendação foi estabelecida pela avaliação entre os efeitos desejáveis e indesejáveis da intervenção. A recomendação foi classificada como “a favor”, “incerta” ou “contra a intervenção” (Apêndice D).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão dessa *overview* são descritos no artigo, submetido ao Periódico Ciência e Saúde Coletiva - Qualis B1- CAPES e fator de impacto 0,881 (Anexo D) e no produto técnico, um Parecer Técnico Científico (PTC), elaborado conforme as diretrizes do Ministério da Saúde para elaboração de PTC.

5.1 ARTIGO

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

**CHLORHEXIDINE EFFECTIVENESS IN PREVENTING PNEUMONIA
NOSOCOMIAL IN INTENSIVE CARE UNITS: OVERVIEW**

Rabello, Flavia¹; Araújo, Vânia Eloisa de²; Magalhães, Sérgia Maria Starling³.

1. Mestranda do Programa de pós-graduação em Odontologia em Saúde Pública/ Mestrado Profissional – Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais

2. Professora do Departamento de Odontologia da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais.

3. Professora do Programa de pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica e da Faculdade de Farmácia – Departamento de Farmácia Social da Universidade Federal de Minas Gerais.

RESUMO

OBJETIVO: Sumariar as evidências sobre a efetividade do uso da clorexidina, nos cuidados com a higiene bucal, de pacientes em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), na prevenção da pneumonia nosocomial. **MÉTODOS:** O estudo foi desenvolvido, por meio de uma *overview* de revisões sistemáticas, utilizando artigos localizados nas bases de dados *PubMed*, *Cochrane Library*, *LILACS*, *CRD* e *CINHAL*, bem como busca manual e literatura cinzenta. **RESULTADOS:** Foram incluídas 16 revisões sistemáticas (14 com metanálise), sendo a maioria 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. **CONCLUSÃO:** Em UTI com população adulta de cirurgia cardíaca a clorexidina mostrou-se efetiva para prevenção da pneumonia nosocomial. No entanto, o benefício clínico da clorexidina foi controverso em UTIs com populações em condições clínico-cirúrgicas variadas, que necessitaram de ventilação mecânica por mais de 48 horas.

Palavras Chaves: clorexidina, higiene bucal, unidades de terapia intensiva, revisão sistemática.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To summarize the evidence on the effectiveness of the use of chlorhexidine in oral hygiene care of Intensive Care Unit (ICU) patients, prevention of nosocomial pneumonia. **METHODS:** The study was conducted by an overview of systematic reviews of clinical trials using articles found in PUBMED, Cochrane Library, LILACS, CRD and CINHAL and manual search and gray literature. **RESULTS:** 16 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. **CONCLUSION:** Intensive Care Unit with adult population of cardiac surgery chlorhexidine was effective for prevention of nosocomial pneumonia. However, the clinical benefit of chlorhexidine was not conclusive in ICUs with populations in varied clinical and surgical conditions, requiring mechanical ventilation for more than 48 hours.

Key words: chlorhexidine, oral hygiene, intensive care units, systematic review.

INTRODUÇÃO

A pneumonia nosocomial (PN) é uma complicação frequente em indivíduos hospitalizados, sendo uma causa significativa de morbidades e mortalidade.¹ Na UTI, o risco de desenvolvimento é de 10 a 20 vezes maior.² 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.³ A PN e a PAV diferem, conceitualmente, pela presença do tubo endotraqueal.⁴

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.⁵ 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.^{1,2,6,7}

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.^{2,5,6}

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.^{1,5,7,8} Essa intervenção pode ser obtida por descontaminação digestiva seletiva, profilaxia com antibiótico tópico e antissépticos.^{7,8,9, 10} O uso de antibiótico, no entanto, pode induzir à resistência bacteriana.¹¹ 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.^{7,8,9,10}

Ensaio clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises que avaliaram a higiene bucal com clorexidina em pacientes internados em UTI mostraram resultados contraditórios da efetividade da clorexidina nos cuidados de higiene bucal do paciente sob cuidados intensivos para prevenção da PN.^{7,8,12,13} Nesse contexto, o objetivo desse estudo foi elaborar uma *overview* de revisões sistemáticas para resumir as evidências sobre a efetividade do uso da clorexidina, nos cuidados com a higiene bucal, de pacientes em UTI, na prevenção da PN.

MÉTODO

Essa *overview* de revisões sistemáticas foi elaborada utilizando como referência o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA).¹⁴

Bases de dados e Estratégia de Busca

Foi realizada uma busca eletrônica de artigos relevantes publicados até 15 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 das referências dos estudos incluídos. A literatura cinzenta foi pesquisada por meio da 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
Cochrane Library	ID Search #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	273
PubMed	((((((((((“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 overview* [Text Word] OR evaluation* [Text	137

	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”)	60
	Total	508

Seleção dos estudos e Critérios de elegibilidade

Artigos em duplicata de diferentes bases de dados foram identificados por meio do Programa *End Note*[®]. A seleção dos estudos foi realizada por dois avaliadores, de forma independente, que aplicaram os critérios de elegibilidade: tipo de intervenção, tipo de paciente e tipo de estudo. Numa primeira etapa foi realizada a leitura dos estudos por título/resumo e, em seguida, a leitura do artigo na íntegra (Rabello, F e Araújo, VE). As discordâncias foram discutidas com um terceiro avaliador (Magalhães, SMS). Foram incluídas todas as revisões sistemáticas, com e sem metanálise, que avaliaram a utilização da clorexidina na higiene bucal de pacientes internados em UTI, comparado ao uso de placebo, outros antissépticos ou cuidado padrão das instituições. Os desfechos avaliados foram a PN e PAV. Foram excluídos os estudos de revisões não sistemáticas e ensaios clínicos. Não houve restrição quanto ao idioma, ao ano de publicação e a faixa etária dos pacientes incluídos nos estudos das revisões.

Coleta de dados e Avaliação da qualidade

Os dados extraídos foram: número de estudos incluídos, número de participantes, tipo de população de UTI, intervenções realizadas, desfecho avaliado, resultados, efeitos adversos e limitações dos estudos.

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas foi avaliada por meio da ferramenta AMSTAR¹⁵, composta por 11 itens, que compreendem requisitos mínimos de uma revisão sistemática. Para cada requisito cumprido aplicou-se um ponto. A qualidade metodológica foi classificada como alta (8 a 11 pontos), média (4 a 7 pontos) e baixa ≤ 3 pontos.

Com o intuito de avaliar a qualidade da evidência, utilizou-se o modelo para avaliação da qualidade de revisão sistemática proposto por Guyatt *et al.*, o sistema GRADE.¹⁶ Segundo os autores, revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados são consideradas de qualidade alta e, por uma avaliação crítica, essa qualidade pode ser rebaixada ponderando o efeito da intervenção no desfecho, a presença de heterogeneidade nas intervenções, a evidência indireta e o viés de publicação. A força da recomendação foi estabelecida pela avaliação entre os efeitos desejáveis e indesejáveis da intervenção. A recomendação foi classificada como “a favor”, “incerta” ou “contra a intervenção”.

RESULTADOS

Este estudo encontrou um total de 508 publicações que foram avaliadas em etapas, sendo incluídos 16 estudos segundo os critérios de elegibilidade estabelecidos (Figura 1).

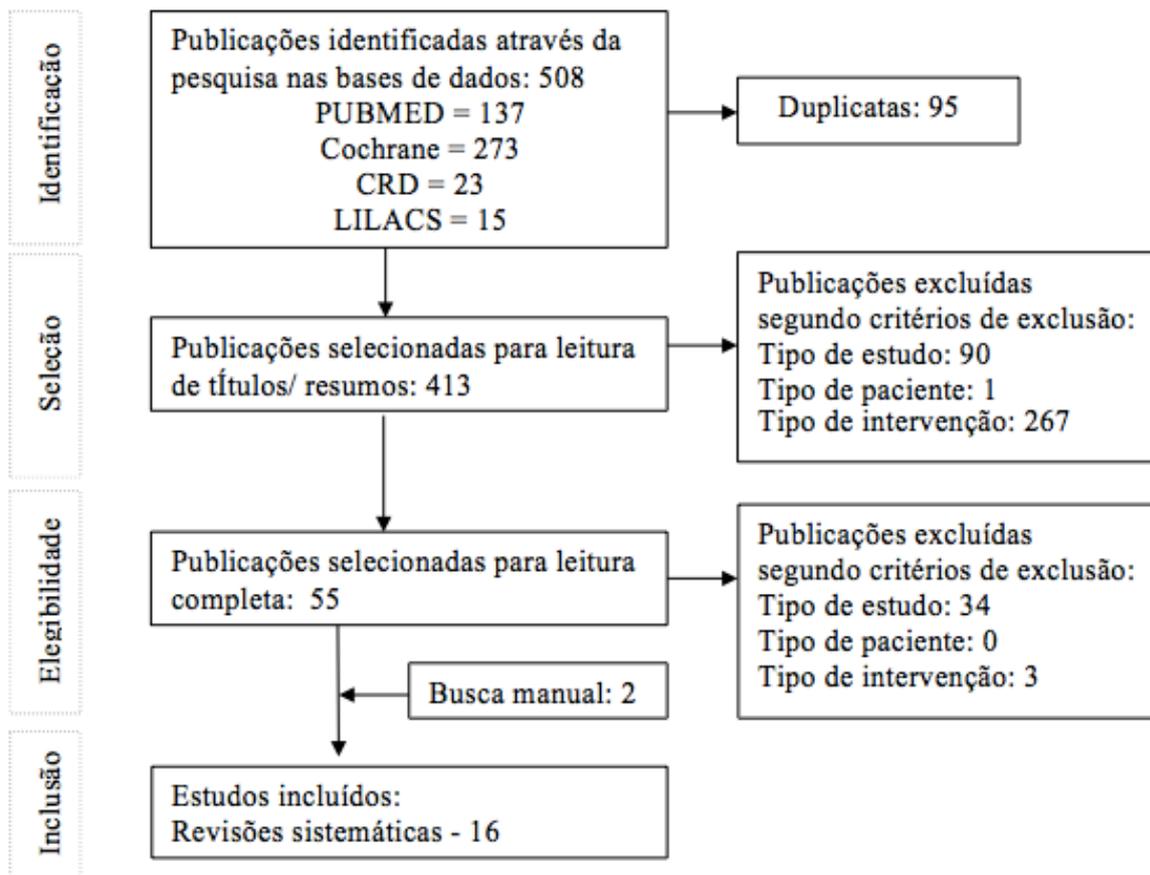


Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos

As 16 revisões sistemáticas incluídas nessa *overview* foram publicadas no período entre 2006 e 2014, nos idiomas inglês e espanhol.

Qualidade metodológica e qualidade da evidência das revisões sistemáticas

A ferramenta AMSTAR¹⁵ classificou 14 revisões sistemáticas com alta qualidade metodológica e duas revisões sistemáticas com moderada qualidade metodológica.

O modelo proposto por Guyatt¹⁶ classificou 12 revisões sistemáticas com qualidade da evidência alta e quatro com qualidade da evidência moderada. A avaliação da força de recomendação foi estabelecida considerando-se o desfecho principal avaliado na revisão

sistemática, PN ou PAV. Em cinco revisões sistemáticas a força da recomendação foi considerada fraca a favor da clorexidina. Em 11 revisões foi considerada forte a favor da clorexidina. (Tabela 2).

Tabela 2 - Qualidade metodológica e qualidade da evidência das revisões sistemáticas incluídas

Estudo / Parâmetros	Nº estudos/ Participantes	Desfecho	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 e Safdar, 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
Silvestri <i>et al.</i> , 2014	22 ECRs / 4.277	PN	10/11	Alta	Forte a favor

ECR – Ensaio Clínico Randomizado; PN – Pneumonia Nosocomial; PAV- Pneumonia Associada à Ventilação

Os resultados foram descritos pelos desfechos PN e PAV. Por serem conceitualmente diferenciados pela presença de ventilação mecânica, a PN e a PAV foram abordadas como desfechos separados (Tabela 3).

Pneumonia Nosocomial (PN)

Quatro revisões, todas incluindo metanálises, avaliaram como desfecho primário a PN.^{9,17,18,19} 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).¹⁷ As outras três revisões sistemáticas apresentaram diferenças significativas a favor da clorexidina na prevenção da PN.^{9,18,19}

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).⁹ 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%)¹⁹. 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).¹⁸

Pneumonia Associada à Ventilação (PAV)

Das 12 revisões sistemáticas que avaliaram a PAV como desfecho primário^{1,5,7,8,10,11,12,13,20,21,22,23} apenas duas delas não realizaram metanálise.^{13,20}

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 controverso para a prevenção da PAV.¹³ 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.²²

Nas 10 revisões sistemáticas com metanálise, os resultados favoreceram o uso da clorexidina, com diferenças estatisticamente significantes.^{1,5,7,8,10,11,12,21,22,23} 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).¹⁰

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).

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).²²

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%.⁵

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.²³

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; $P = 0,79$; $I^2 = 0\%$).¹¹

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.⁸

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; $P < 0,001$; $I^2 = 34,9\%$).¹²

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; $P = 0,22$).¹⁸

Tabela 3 - Síntese dos resultados

Estudo	Estudos incluídos/ Amostra	Desfechos	Resultados (IC95%)
Pineda <i>et al.</i> , 2006	(4 ECRs) 1.202 adultos	PN	OR: 0,42 (0,16-1,06); $p = 0,07$
Chan <i>et al.</i> , 2007	(11 ECRs) 3.242 adultos	PAV	RR: 0,56 (0,39-0,81); $P = 0,002$; $I^2 = 48,2\%$
Chlebicki e Safdar, 2007	(7 ECRs) 1.650 adultos	PAV	RR fixo: 0,74 (0,56-0,96); $p = 0,03$ RR random: RR: 0,70 (0,47-1,04); $p = 0,08$ Pacientes de cirurgia cardíaca RR: 0,41 (0,17-0,98); $p = 0,04$
Kola e Gastmeier, 2007	(7 ECRs) 2.425 adultos	PN	RR random: 0,58 (0,45-0,74) RR fixo: 0,56 (0,44-0,72)
Carvajal <i>et al.</i> , 2010	(10 ECRs) 2.978 adultos	PAV	OR random: 0,56 (0,44-0,72) OR fixo: 0,56 (0,44-0,73)
Labeau <i>et al.</i> , 2011	(14 ECRs) 2.978 adultos	PAV	RR: 0,72 (0,55-0,94); $p = 0,02$ Pacientes de cirurgia cardíaca RR: 0,41 (0,17-0,98)
Snyders <i>et al.</i> , 2011	(8 ECRs) 1.930 adultos	PAV	RR: 0,64 (0,44-0,91); $p = 0,01$ Cirurgia cardíaca RR: 0,28 (0,12-0,64) Não cirurgia cardíaca RR: 0,68 (0,45-1,02); $p = 0,06$
Zamora, 2011	(14 ECRs) 2373 adultos	PAV	RR random: 0,70 (0,55-0,89) RR fixo: 0,72 (0,59-0,87)
Balamurugan <i>et al.</i> , 2012	(9 ECRs) 2.819 adultos	PAV	RR: 0,60 (0,47-0,76); $P < 0,01$

Hoshijima <i>et al.</i> , 2013	(9 ECRs) 3.285 adultos	PAV	RR fixo: 0,59 (0,47–0,73); P<0,001 Pacientes de cirurgia cardíaca RR: 0,47 (0,33–0,65); P<0,001 Pacientes de cirurgia não cardíaca RR: 0,59 (0,42 -0,86); P=0,006
Shi <i>et al.</i> , 2013	(20 ECRs) 2.402 adultos 342 crianças	PAV	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%
Buckley <i>et al.</i> , 2013	(7 ECRs) 2.349 adultos	PAV	Pacientes de UTI cardiotorácica podem obter benefício com o uso da CHX. Pacientes de UTI com condições clínicas variadas permanece inconcluso o benefício.
Li <i>et al.</i> , 2013	(16 ECRs) 2.399 adultos	PAV	RR = 0,71 (0,54-0,94); p= 0,02 Estudos de alta qualidade RR: 0,87 (0,60-1,26); I ² = 0%
Oshodi <i>et al.</i> , 2013	(7 ECRs) 1.227 adultos	PAV	Evidências da redução de PAV com o uso da CHX.
Klompas <i>et al.</i> , 2014	(16 ECRs) 3.630 adultos	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%
Silvestri <i>et al.</i> , 2014	(22 ECRs) 3.935 adultos 342 crianças	PN	Adulto OR: 0,66 (0,51-0,85); P= 0,001 Cirurgia cardíaca OR: 0,52 (0,33-0,82) Criança - OR: 1,07 (0,65- 1,77); P<0,01
		PAV	População de UTI médica OR: 0,53 (0,26-1,09); P=0,08 População de UTI mista OR: 0,82 (0,60-1,12); P=0,22
CHX- clorexidina; ECR– Ensaio Clínico Randomizado; OR- Odds Ratio; IC- Intervalo de confiança; PAV- Pneumonia Associada a Ventilação; PN- Pneumonia Nosocomial; RR- Risco Relativo; UTI- Unidade de Terapia Intensiva.			

DISCUSSÃO

Dentro de uma abordagem terapêutica, a higiene bucal com clorexidina em paciente internados em UTI tende a ser assumida como profilaxia padrão.¹⁹ Contudo, mensurar o benefício e verificar sua significância estatística é fundamental para sustentar a inclusão, como protocolo de cuidado, de mais um procedimento que implica em manipulação do paciente.

A presença de microrganismos patogênicos respiratórios no biofilme bucal do indivíduo em UTI sustenta a hipótese de que a descontaminação orofaríngea com clorexidina pode prevenir o desenvolvimento da PN e da PAV.^{9,17,22,23} As implicações dessas patologias de alta prevalência na UTI impactam significativamente sobre a taxa de mortalidade.^{1,5,7,12,13,21} 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.^{1,5,8,9,12,13,18,20,21}

Os estudos apresentados nessa overview 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.^{5,10,22} Esses pacientes apresentam um perfil específico de controle de infecção.⁵ Eles são submetidos a um controle pré-operatório da condição bucal, inclusive com extração de dentes, quando necessário.^{5,18} A intubação é realizada sob condições ótimas e por um curto período de tempo,

em geral, 12 a 24h.^{5,10,18,19,22} 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.^{5,9} Com a diminuição do risco de desenvolver a PAV, as UTIs cardiotorácica registram baixa incidência de pneumonia, no pós-operatório cirúrgico.^{5,10,22}

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.^{24,25,26} Esta amostra representou entre 14% e 77% das populações avaliadas em 14 revisões dessa *overview*. Esses estudos, realizados com uma população homogênea, mostraram resultados de eficácia da clorexidina para prevenção da PN e da PAV. Nas revisões em que 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.⁵ 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 profilaxia.^{5,10} 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.¹⁹ 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.¹⁹

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.⁵ 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. Devido à gravidade atribuível PN e a PAV na UTI, a descontaminação bucal com clorexidina pode desempenhar um papel-chave no cuidado intensivo do paciente, para a prevenção dessas patologias. No entanto, para a adoção desses procedimentos, é necessário que existam fortes evidências de sua efetividade, para a aplicação de práticas seguras para recuperação da saúde.

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.^{9,11,12,22} Devido a baixa toxicidade da clorexidina, os benefícios superam os riscos, mesmo nas concentrações mais elevadas.¹³

O Centro de Controle de Doenças (CDC) dos Estados Unidos da América é uma referência mundial para o controle de infecção, sugerindo a utilização da clorexidina 0,12% na higiene bucal, no perioperatório do paciente adulto submetido a cirurgia cardíaca e na prevenção da pneumonia.²⁷ Essa sugestão foi utilizada para subsidiar protocolos do uso da clorexidina na higiene bucal de pacientes de UTI de diversas instituições pelo mundo.¹⁹

CONCLUSÃO

Em populações de UTI adulta de cirurgia cardíaca eletiva, a clorexidina mostrou-se efetiva para prevenção da PN.

Em UTIs, com populações de pacientes com condições clínico-cirúrgicas variadas, a efetividade da clorexidina para a prevenção de PN e PAV não foi conclusiva. Apesar disso, nenhum risco foi explicitado com o uso da clorexidina e os poucos efeitos adversos foram leves e reversíveis.

Como contribuição aos serviços de saúde esta *overview* reuniu informações para subsidiar a adoção de protocolo de higiene bucal para prevenção da PN e PAV em pacientes de UTIs.

REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Oliveira LCBS, Carneiro PPM, Fischer RG, et al. A presença de patógenos respiratórios no biofilme bucal de pacientes com pneumonia nosocomial. *Bras Ter Intensiva* 2007; 19(4):428-433.

3. 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.
4. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes brasileiras para tratamento das pneumonias adquiridas no hospital e das associadas à ventilação mecânica – 2007. *J Bras Pneumo* .2007; 33(Suppl 1): S1-S30.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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; 84(4): 283–293.
9. 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.
10. Chlebicki MP, Safdar N. Topical chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2007; 35:595-602.
11. 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.
12. 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.
13. 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* 2013; 14: 162-169.
14. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J. *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 10.1136/ bmj.b2700.
15. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hame l 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.
16. 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.

17. Pineda, LA; Saliba, R; El Solh, AA. Effect of oral decontamination with chlorhexidine on the incidence of nosocomial pneumonia: a metaanalysis. *Crit Care* 2006 Feb; 10(1):R35.

18. Silvestri L, WEIR I, Gregori D, Taylor N, Zandstra D, Van saene JJ, Van saene HK. Effectiveness of oral chlorhexidine on nosocomial pneumonia, causative micro-organisms and mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anestesiol* 2014 July; 80(7): 805–820.

19. 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.

20. Oshodi TO, Bench, S. Ventilator-associated pneumonia, liver disease and oral chlorhexidine. *British Journal of Nursing* 2013; 22 (13): 751-758.

21. Carvajal C, Pobo A, Diaz E, Lisboa T, Llauro M, Rello J. Higiene oral con clorhexidina para la prevención de neumonía en pacientes intubados: revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados. *Med Clin (Barc)* 2010; 135:491-7.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

5.2 PRODUTO TÉCNICO

5.2.1 Parecer Técnico Científico

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 substantively 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 dos artigos	13
4.2	Avaliação da qualidade metodológica e da qualidade da evidência	13
5.	RESULTADOS	14
5.1	Qualidade metodológica e da qualidade da evidência	14
5.2	Interpretação dos resultados	15
6.	CONCLUSÕES 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 cationica 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 evidência 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 #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	273
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 overview* [Text Word] OR evaluation*	137

	[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.

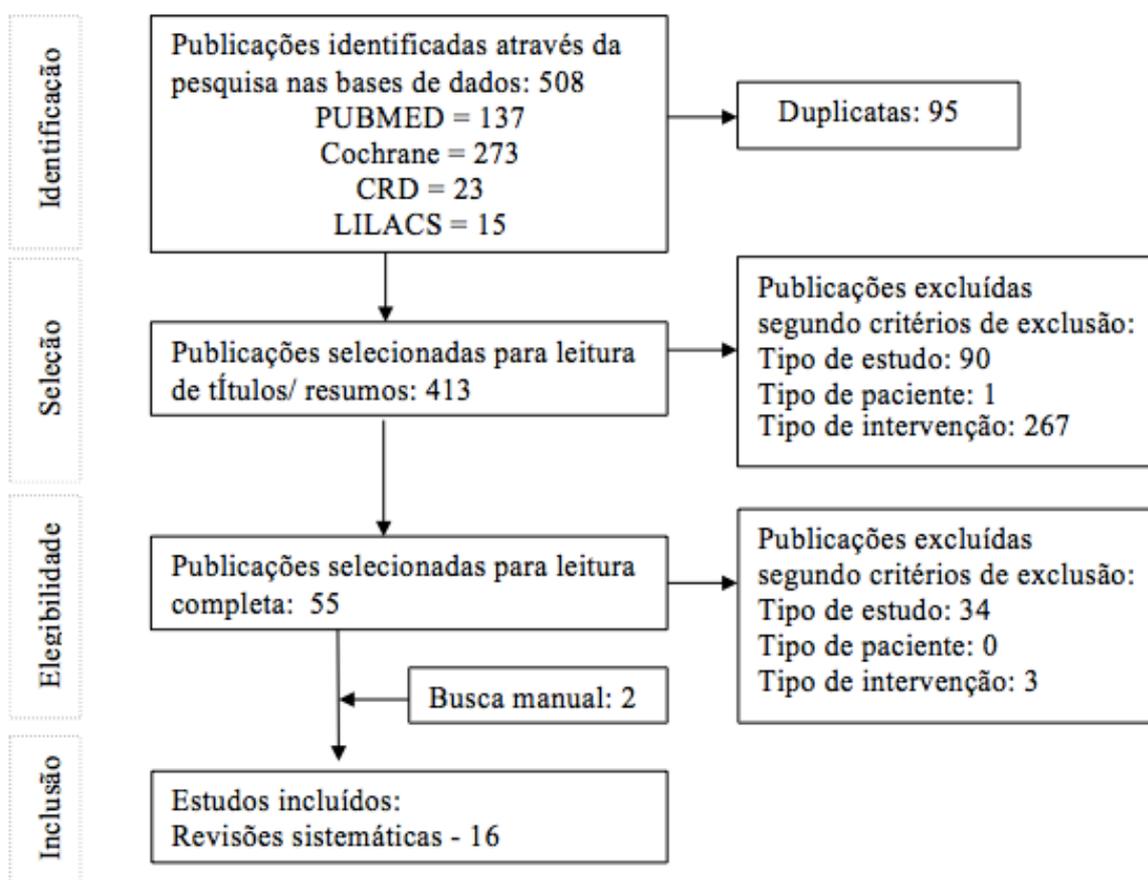


Figura 1 - Fluxograma da seleção dos estudos.

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 10 ECRs (2.978 adultos) CHX 0,12% solução (1x/dia, 2x/dia) CHX 0,12% spray ou swab (1x/pós entubação) CHX 0,12% pomada nasal (4x/dia)	PAV	CHX - OR fixo: 0,56 (0,44-0,73) OR random: 0,56 (0,44- 0,72) 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 0,2% gel (3x/dia) CHX 2% gel (4x/dia) CHX 2% gel com colistina (4x/dia)	Efeitos adversos	Irritação na mucosa
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) CHX 0,12% spray ou cotonete (1x/pós intubação) CHX 0,2% gel (2x/dia, 3x/dia) CHX 2% gel (4x/dia) CHX 2% gel com colistina Iodopovidina 10% (6x/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) Pacientes de cirurgia cardíaca - RR: 0,41 (0,17–0,98)
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) CHX 0,2% gel (3x/dia) CHX 2% gel (4x/dia) CHX 2% gel com colistina	Efeitos adversos	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 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) CHX 0,2% gel (3x/dia) CHX 2% gel (4x/dia) CHX 2% gel com colistina	Efeitos adversos	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) 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 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) CHX 0,12% solução (1x/dia, 4x/dia) CHX 0,2% gel (2x/dia; 3x/dia) CHX 2% gel (4x/dia) CHX 2% gel com colistina	PAV Efeitos adversos	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. 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) CHX 0,2% solução (2x/dia) CHX 0,2% gel (2x/dia, 3x/dia, 4x/dia) CHX 2% gel (4x/dia) CHX 2% gel com colistina	Efeitos adverso	Análise de subgrupo CHX 0,12% - RR: 0,80 (0,51-1,25); I ² = 0% CHX 0,2% - RR: 0,76 (0,47-1,20); I ² = 61% CHX 2% - RR: 0,75 (0,35-1,63); I ² = 73%
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) Paciente de cirúrgica cardíaca PN - OR: 0,52 (0,33-0,82) PAV - OR: 0,68 (0,53-0,87) Criança - OR: 1,07 (0,65-1,77); p= 0,79
	CHX 0,12% solução (1x/dia, 2x/dia, 3x/dia, 4x/dia) CHX 0,12% gel (2x/dia) 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; $I^2=44\%$).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; $P<0,001$; $I^2=3\%$). 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 cardiorácica 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; I² = 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; I² = 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; I²= 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; I²= 0%) e em UTIs com pacientes em condições clínico-cirúrgicas variadas (RR: 0,59; IC 95% 0,42–0,86; P<0,001; I²= 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 clinico-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/saude/control/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.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A UTI apresenta particularidades de assistência devido ao grau de complexidade e gravidade dos pacientes internados, que requerem a aplicação de práticas seguras para promover a recuperação.

Uma conduta clínica se justifica pela demonstração de sua eficácia. Na ausência desta demonstração, não se deve adotar a conduta. No entanto, num julgamento clínico, deve-se considerar o tipo de paciente e o ambiente de trabalho. Existem várias fontes para buscar informações para a tomada de decisão. Quanto maior for a evidência dessas informações, maior a confiabilidade e precisão para recomendação de um procedimento.

Como contribuição aos serviços de saúde, esta overview reuniu informações que subsidiam a adoção da clorexidina em protocolo de higiene bucal para prevenção da PN, em UTI com pacientes de cirurgia cardíaca eletiva.

Mesmo diante de fraca evidência para prevenção da PAV, em pacientes em UTIs com condições clínico-cirúrgicas variadas que necessitam de ventilação mecânica por um período prolongado, a higiene bucal com clorexidina constitui-se uma opção terapêutica adequada. Esse trabalho estabelece, que quando possível, a higiene bucal desse grupo de pacientes, seja realizada antes da intubação, uma vez que o efeito da clorexidina é rápido e apresenta substantividade.

Sugere-se novos estudos, com homogeneidade das intervenções de higiene bucal com clorexidina, em pacientes em UTIs com condições clínico-cirúrgicas variadas, para o estabelecimento da eficácia e efetividade da concentração, dosagem, forma de apresentação e tempo de aplicação desse antisséptico, na prevenção de PAV.

REFERÊNCIAS

AMARAL, S. M.; CORTÊS, A. Q.; PIRES, F. R. Pneumonia nosocomial: importância do microambiente oral. **J Bras Pneumol.** v. 35, p. 1116-24, 2009.

AMERICAN THORACIC SOCIETY “Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia” **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.** v. 171, p. 388-416, 2005.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE MEDICINA INTENSIVA. **Recomendações para higiene bucal em UTI adulto.** 2013. Disponível em: <<http://www.amib.org.br/detalhe/noticia/amib-lanca-recomendacoes-para-higiene-bucal-em-uti-adulto/>>. Acesso: 04 maio 2015.

ARAÚJO, R.J.G.; OLIVEIRA, L.C.G.; HANNA, L.M.O.; CORRÊA, A.M.; CARVALHO, H.V.; ALVARES, N.C.F. Análise de percepções e ações de cuidados bucais realizados por equipes de enfermagem em unidades de tratamento intensivo. **Rev. Bras. Ter. Intensiva,** v. 21, n. 1, p. 38-44, 2009.

BALAMARUGAM, E.; KANIMOZHI, A.; KUMARI, G. Effectiveness of Chlorhexidine oral decontamination in reducing the incidence of ventilator associated pneumonia: A meta-analysis. **BJMP,** v.5, n.1, p.504 -512, 2012.

BACKES, M. T. S. *et al.* O cuidado intensivo oferecido ao paciente no ambiente de Unidade de Terapia Intensiva. **Esc. Anna Nery,** Rio de Janeiro, v. 16, n. 4, p. 689-696, 2012.

BRASIL. Ministério da saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Diretrizes sobre prevenção da pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV).** Brasília, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual: Infecções do Trato Respiratório.** 2009. Acesso: 18 jul 2015. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/manual_%20trato_respirat%F3rio.pdf>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 7/2010, de 24 fev 2010. Dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil,** Brasília, Sec. 1:118, fev. 2010.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RDC n. 211/2006, 29 nov 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, nov 2006.

BRASIL. Portaria n. 930, de 10 maio 2012. Define as diretrizes e objetivos para a organização da atenção integral e humanizada ao recém-nascido grave ou

potencialmente grave e os critérios de classificação e habilitação de leitos de Unidade Neonatal no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, 10 maio 2012.

BRASIL. Portaria n. 1101, de 12 jun 2002. Estabelece parâmetros de cobertura assistencial no âmbito do Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, 10 maio 2012.

BRASIL. Portaria n. 3432/MS/GM, DE 12 DE AGOSTO DE 1998. Estabelecer critérios de classificação entre as diferentes Unidades de Tratamento Intensivo - UTI. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, 12 ago 1998.

BRASIL. Câmara dos Deputados. **PL 2776/2008**. Acesso: 21 nov 2016. Disponível em:<<http://www.camara.gov.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=383113>>.

BELLISSIMO-RODRIGUES, F.; BELLISSIMO-RODRIGUES, W.T.; VIANA, J.M.; TEIXEIRA, G.C.; 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**, v. 30, n.10, p. 952–8, 2009.

BUCKLEY, M.S.; DZIERBA, A.L.; SMITHBURGER, P.L.; MCALLEN, K.J.; JORDAN, C.J.; KANE-GILL, S.L. Chlorhexidine for the prevention of ventilator associated pneumonia in critically ill adults. **Journal of Infection Prevention**, v. Set., n. 14, p. 162-169, 2013.

CARVAJAL, C.; POBO, A.; DÍAZ, E.; LISBOA, T.; LLAURADÓ, M.; RELLO, J. Oral hygiene with chlorhexidine on the prevention of ventilator-associated pneumonia in intubated patients: a systematic review of randomized clinical trials. **Medicina Clínica**, v. 135, n. 11, p. 491- 497, 2010.

CAVALCANTI, M.; VALENCIA, M.; TORRES, A. Respiratory nosocomial infections in the medical intensive care unit. **Microbes Infect**, v. 7, n. 2, p. 292-301, 2005.

CERQUEIRA M.C.M. Antissepsia - Princípios Gerais e Antissépticos. In: Rodrigues E.A.C, Mendonça J.S., Amarante J.M.B., Alves Filho M.B., Grinbaum R.S., Richtmann R. **Infecções Hospitalares Prevenção e Controle**. São Paulo: Sarvier. p. 426-34, 1997.

CHAN, E.Y.; RUEST, A.; MEADE, M.O.; COOK, D.J. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. **BMJ** v. 334, p. 889-893, 2007.

CHLEBICKI, M.P.; SAFDAR, N. TOPICAL chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. **Crit Care Med**, v. 35, p. 595-602, 2007.

DENTON, G.W.; **Chlorhexidine: In Disinfection, Sterilization and Preservation**, ed Seymour S. Block. Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, p. 321- 36, 2001.

DERISO, A.J. 2ND; LADOWSKI, J.S.; DILLON, T.A.; JUSTICE, J.W.; PETERSON A.C. 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. 1556–61, 1996.

FOURRIER, F.; CAU-POTTIER, E.; BOUTIGNY, H.; ROUSSEL-DELVALLEZ, M.; JOURDAIN M, CHOPIN C. Effects of dental plaque antiseptic decontamination on bacterial colonization and nosocomial infections in critically ill patients. **Intensive Care Med**, v. 26, n. 9, p.1239-47, 2000.

GNATTA, J. R.; SILVEIRA, I.R.; LACERDA, R.A.; PADOVEZE, M.C. Evidence on the best chlorhexidine concentration to perform oral hygiene: meta-analysis. **O Mundo da Saúde**, v. 37, n. 4, p. 464-471, 2013.

GODOI, A.P.T.; FRANCESCO A.R.; DUARTE A.; KEMP, A.P,T.; SILVA- LOVATO, C.H. Odontologia hospitalar no Brasil. Uma visão geral. **Rev Odontol. UNESP**, v. 38, n. 2, p. 105-109, 2009.

GRAP, M.J.; MUNRO, C.L.; ELSWICK JR, R.K.; SESSLER, C.N.; WARD, K.R. Duration of action of a single, early oral application of chlorhexidine on oral microbial flora in mechanically ventilated patients: a pilot study. **Heart Lung**, v. 33, p. 83-91, 2004.

GROSSMAN, E.; REITER, G.; STURZENBERGER, O. P.; DE LA ROSA, M.; DICKINSON, T. D.; FLRRETTI, G. A.; LUDLAM, G. E.; MECKEL, A. H. Six-month study of the effects of a chlorhexidine mouthrinse on gingivitis in adults. **Journal of Periodontal Research**, v. 21, p. 33–43, 1986.

GUYATT, G.H.; OXMAN, A.D.; VIST, G.E.; KUNZ, R.; FALCK-YTTER, Y.; ALONSO-COELLO, P. *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. **BMJ**, v. 336, n. 7650, p. 924–6, 2008.

HELMS, J.A.; DELLA-FERA, M.A.; MOTTA, E.; FRANK, M.E. Effects of chlorhexidine on human taste perception. **Arch. Oral Biol.**, v. 40, p. 913–920, 1995.

HORTENSE S. R. et al. Uso da clorexidina como agente preventivo e terapêutico na Odontologia. **Revista de Odontol. da Univ. Cidade de São Paulo**, v. 22, n. 2, p. 178-184, 2010.

HOSHIJIMA. H.; KURATANI, N.; TAKEUCHI, R.; SHIGA, T.; MASAK, I 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**, v. 8, n. 4, p. 348-357, 2013.

KLOMPAS, M.; SPECK, K.; HOWEL,L M.D.; GREENE, L.R.; BERENHOLTZ, S.M. Reappraisal of routine oral care with chlorhexidine gluconate for patients receiving mechanical ventilation: systematic review and meta-analysis. **JAMA Intern Med**, v. 174, n. 5, p. 751-61, 2014.

KOEMAN, M.; VAN DER VEM, A.J.; HAK, E.; JOORE, H.C.; KAASJAGER, K.; DE SMET; A.G. *et al.* Oral decontamination with chlorhexidine reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia. **American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine** v. 173, n. 12, p. 1348–55, 2006.

KOLA, A.; GASTMEIER, P. Efficacy of oral chlorhexidine in preventing lower respiratory tract infections: meta-analysis of randomized controlled trials. **J Hosp Infect.**, v. 66, p. 207-16, 2007.

LABEAU, S.O.; VAN DE VYVER, K.; BRUSSELAERS, N.; VOGELAERS, D.; BLOT, S.I. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 11, n. 11, p. 845–54, 2011.

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.**, v. 84, n. 4, p. 283–293, 2013.

LIBERATI, A.; ALTMAN, D.G.; TETZLAFF, J. *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. **BMJ** 10.1136/ bmj.b 2700

LÖE, H.; SCHIOTT, C.R. The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. **J Periodontal Res.**, v. 5, n. 2, p. 79-83, 1970.

MCDONNELL, G.; RUSSEL, L.A.D. Antiseptics and Disinfectants: Activity, Action, and Resistance. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 12, n. 1, p. 147-179, 1999.

MICROMEDEX® Healthcare Series. **Drugdex® Evaluations**. Disponível em: <<http://www.periodicos.capes.gov.br>>. Acesso em: 05 jul. 2015.

MORAIS, T.M.N.; SILVA, A.; AVI, A.L.R.O.; SOUZA, P.H.R.; KNOBEL, E.; CAMARGO, L.F.A. A importância da atuação odontológica em pacientes internados em unidade de terapia intensiva: [revisão]. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 18, n. 4, p. 412-417, 2006.

MUNRO, C.L.; GRAP, M.J. Oral health and care in the intensive care unit: state of the science. **Am J Crit Care**, v. 13, n. 1, p. 25-33, 2004.

OECD. “Hospital beds”, in Health at a Glance 2011: OECD Indicators, **OECD Publishing**, 2011. Acesso: 10 out 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2011-31-en>.

OLIVEIRA, L.C.B.S.; Carneiro, P.P.M.; Fischer, R.G.; *et al.* A presença de patógenos respiratórios no biofilme bucal de pacientes com pneumonia nosocomial. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 19, n. 4, p. 428-433, 2007.

OSHODI, T.O.; BENCH, S. Ventilator-associated pneumonia, liver disease and oral chlorhexidine. **British Journal of Nursing**, v. 22, n.13, p.751-758, 2013.

PACE, M.A; WATANABE, E.; FACETTO, M.P.; ANDRADE, D. Staphylococcus spp. na saliva de pacientes com intubação orotraqueal. **Rev Panam Infectol.**v.10, n. 2,p. 8-12, 2008;.

PANCHABHAI, T.S.; DANGAYACH, N.S.; KRISHNAN, A.; KOTHARI, V.M.; KARNAD, D.R. Oropharyngeal cleansing with 0.2%chlorhexidine for prevention of nosocomial

pneumonia in critically ill patients: an open-label randomized trial with 0.01% potassium permanganate as control. **Chest**, v. 135, n. 5, p. 1150–6, 2009.

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** v. 10 p. 35, 2006.

RAYMOND, J.; AUJARD, Y. Nosocomial infections in pediatric patients: a European, multicenter prospective study. **Infection Control and Hospital Epidemiology**, v. 21, n. 4, p. 260–263, 2000.

RELLO, J.; KOULENTI, D.; BLOT, S.; SIERRA, R.; DIAZ, E.; DE WAELE, J.J.; MACOR, A.; AGBAHT, K.; RODRIGUEZ, A. Oral care practices in intensive care units: a survey of 59 European ICUs. **Intensive Care Med**. v. 33, n. 6, p. 1066-70, 2007.

RÖLLA, G.; MELSEN, B. On the mechanism of the plaque inhibition by chlorhexidine. **J Dent Res**. v.54, n. Spec B, p.57-62, 1975.

SCANNAPIECO, F.A.; RETHMAN, M.P. The relationship between periodontal diseases and respiratory diseases. **Dent Today**. v. 22, n. 8, p. 79-83, 2003.

SEGERS, P.; SPEEKENBRINK, R.G.; UBBINK, D.; VAN OGTROP, M.L.; DE MOL, B.A. Prevention of nosocomial infection in cardiac surgery by decontamination of the nasopharynx and oropharynx with chlorhexidine gluconate: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 296, n. 20, p. 2460–6, 2006.

SILVA, V.; GRANDE, A.J.; DE CARVALHO, A.P.V.; MARTIMBIANCO, A.L.; RIEIR,R. Overview de revisões sistemáticas - um novo tipo de estudo. Parte II. **Diagn Tratamento**, v. 19, n.1,p.2941, 2014.

SILVESTRI, L.; WEIR. I.; GREGORI, D.; TAYLOR, N.; ZANDSTRA, D.; VAN, SAENE, J. J., VAN SAENE, H. K. Effectiveness of oral chlorhexidine on nosocomial pneumonia, causative micro-organisms and mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. **Minerva Anestesiol.**, v. 80, n. 7, p. 805–820, 2014.

SHEA, B.J.; GRIMSHAW, J.M.; WELLS, G.A.; 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**, v. fev, n.15, p. 7–10, 2007.

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**, Issue 8, 2013.

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**, v. 27, n. 2, p. 48-56, 2011.

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**. v. 33, n. Supl 1, p. S1-S30, 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. **Diretrizes brasileiras de ventilação mecânica 2013**. Acesso: 21 out 2015. Disponível em: <<http://sbpt.org.br>>.

TABLAN, O.C.; ANDERSON, L.J.; 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 Re- comm Rep**, v. 53, n. RR-3, p. 1–36, 2004.

WEIL, M.H.; PLANTA, M.V.; RACKOW, E.C. Terapia Intensiva: Introdução e Retrospectiva Histórica. In: Schoemaker, W.C. et al. **Tratado de Terapia Intensiva** cp. 1, p. 1-4, 1992.

ZAMORA, Z. F. 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**, v. 21, p. 308-19, 2011.

ZANATTA, F.B.; ROSING, C.K. Clorexidina: Mecanismo de ação e evidências atuais de sua eficácia no contexto do biofilme supragengival. **Scientific-A**, v. 1, n. 2, p. 35-43, 2007.

ANEXO A - Check-list de itens da revisão sistemática segundo o PRISMA, check-list PRISMA 2009

SEÇÃO/ TÓPICO	#	DESCRIÇÃO DO ITEM
TÍTULO		
Titulo	1	Identificar o relato como RS, metanálise ou ambos.
RESUMO		
Resumo estruturado	2	Elaborar resumo estruturado, incluindo: background, objetivos, fonte de dados, critérios de elegibilidade, participantes, intervenção, síntese dos métodos, resultados, limitações, conclusões, implicações dos resultados e número de registro da RS.
INTRODUÇÃO		
Fundamentação	3	Descrever o racional da revisão no contexto atual das evidências
Objetivos	4	Questão estruturada no formato PICO
MÉTODOS		
Protocolo e registro	5	Indicar se existe um protocolo da revisão, se pode ser acessado via Web, e se disponível, informações sobre o registro de número do protocolo.
Critérios de Elegibilidade	6	Especificar as características dos estudos, (ex.: PICO, tempo de seguimento), características dos estudos (ex.: período considerado, língua, status da publicação) utilizados para definir os critérios, fornecendo o racional.
Fonte de Informação	7	Descrever todas as fontes de informações pesquisadas, com período da busca, contato com autores
Busca	8	Apresentar pelo menos uma estratégia de busca na íntegra e garantir sua reprodutibilidade
Seleção dos estudos	9	Processo da seleção dos estudos: triagem, elegibilidade, estudos incluídos, excluídos...
Processo de coleta de dados	10	Método de extração (dois revisores, independentes, ficha clínica, resolução de divergências...)
Dados coletados	11	Lista e define todas as variáveis para cada dado pesquisado (ex.: PICO, fonte de recursos...) e qualquer pressuposições e simplificações feitas.
MÉTODOS		
Risco de viés nos estudos individuais	12	Descrever os métodos usados para avaliar o risco de viés dos estudos individuais, insere o conceito de "viés em nível de desfecho" e define como esta informação será usada nas análises
Medidas de efeito	13	Definição das medidas utilizadas (ex.: risco relativo, razão de chance, diferenças em médias...)
Síntese dos resultados	14	Descrever métodos de manipulação dos dados e combinação dos resultados dos estudos, se realizado, incluindo medidas de consistência para cada metanálise (ex.: I ²)
Risco de viés entre os estudos	15	Especificar qualquer acesso ao risco de vieses que possa afetar a revisão (ex.: viés de publicação, de relato de desfecho)
Análises adicionais	16	Descrever análises de sensibilidade, de subgrupos, meta-regressão, indicando quais foram pré-especificadas em protocolo.

RESULTADOS		
Seleção dos estudos	17	No de estudos triados, no de submetidos à avaliação da elegibilidade, no de incluídos na revisão, razões das exclusões, em cada estágio, idealmente com o diagrama de fluxo.
Características dos estudos	18	Para cada estudo apresentar tamanho de amostra, PICO, período de seguimento, sempre com citações.
Risco de viés entre os estudos	19	Apresentar dados sobre o risco de viés de cada estudo e se disponível, qualquer acesso em nível de desfecho (ver item 12).
Resultados dos estudos individuais	20	Para todos os desfechos considerados (benefícios e danos), apresentar as estimativas de efeito, intervalo de confiança, idealmente com gráfico de floresta (Forest plot).
Síntese dos resultados	21	Apresentar resultados para cada metanálise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.
Risco de viés nos estudos	22	Apresentar resultados de qualquer risco de viés (ver item 15)
Análises adicionais	23	Fornecer resultados de análises adicionais, se feitas. Ex.: sensibilidade, subgrupos, meta-regressão.(ver item 16).
DISCUSSÃO		
Sumário da evidência	24	Sumarizar os principais achados, incluindo a força da evidência para cada desfecho principal; considerar sua relevância para grupos-chaves (ex.: profissionais de saúde, usuários, gestores...)
Limitações	25	Discutir as limitações nos estudos, em nível de desfechos (risco de viés) e em nível de revisão (viés de seleção, publicação...)
Conclusões	26	Fornecer uma interpretação geral dos resultados no contexto das demais evidências e implicações para pesquisas futuras.
Fontes financiadoras	27	Descrever as fontes financiadoras para a revisão e outros suportes, função dos financiadores da revisão

ANEXO B - Domínios para avaliar a qualidade metodológica segundo o sistema AMSTAR

<p>1. Foi fornecido um projeto a priori? Os critérios de inclusão e exclusão devem ser estabelecidos antes da realização da pesquisa. [Nota: É necessário haver referência a um protocolo, aprovação ética ou objetivos da pesquisa pré-determinados / publicados a priori para marcar um "sim".]</p>	<p>Sim Não Não é possível responder Não se aplica</p>
<p>2. Seleção de estudos e extração de dados foi realizada duplamente? A extração de dados deve ser realizada por pelo menos 2 pessoas de forma independente e deve ser definido um procedimento para resolver discordâncias. [Nota: É necessário que pelo menos 2 pessoas tenham feito seleção de estudos, 2 pessoas tenham feito extração de dados, e divergências resolvidas por consenso ou uma pessoa verificou o trabalho da outra.]</p>	<p>Sim Não Não é possível responder Não se aplica</p>
<p>3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente? Pelo menos duas fontes eletrônicas devem ser pesquisadas. O relatório deve incluir os anos e as bases de dados usadas (por exemplo, Central, EMBASE e MEDLINE). As palavras-chave e/ou os termos MeSH devem ser informados e, quando possível, a estratégia de busca deve ser fornecida. Todas as buscas devem ser complementadas por meio de consulta a conteúdos, revisões, livros-texto, cadastros especializados atualizados ou especialistas no campo de estudo específico e por meio de revisão das referências dos estudos encontrados. [Nota: Se foram utilizadas pelo menos 2 fontes + 1 estratégia suplementar, responda "sim" (Cochrane register / Central conta como 2 fontes; pesquisa em literatura cinzenta conta como literatura suplementar).]</p>	<p>Sim Não Não é possível responder Não se aplica</p>
<p>4. A situação da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão? Os autores devem declarar que procuraram por estudos independentemente de sua situação de publicação. Os autores devem declarar se excluíram ou não quaisquer estudos (da revisão sistemática), com base em sua situação de publicação, idioma etc. [Nota: Se a revisão indica que houve uma busca por literatura cinzenta ou literatura não publicada, responder "sim". Banco de dados único, teses, anais de congressos e registros de estudos são considerados literatura cinzenta. Se a busca foi de uma fonte que contém literatura cinzenta e não cinzenta, deve-se especificar que eles estavam procurando literatura inédita.]</p>	<p>Sim Não Não é possível responder Não se aplica</p>
<p>5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)? Deve ser fornecida uma lista de estudos incluídos e excluídos. [Nota: É aceitável que a lista dos estudos excluídos esteja apenas referenciada. Se houver um link eletrônico para acesso à lista, mas o link não está ativo, responda "não"]</p>	<p>Sim Não Não é possível responder Não se aplica</p>
<p>6. Foram fornecidas as características dos estudos incluídos? Devem ser fornecidos de forma agregada (como uma tabela), dados sobre os participantes, as intervenções e os resultados dos estudos originais. Devem ser relatadas as diversas características em todos os estudos analisados, como idade, raça, sexo, dados socioeconômicos relevantes, estágio da doença, duração, gravidade ou comorbidades. [Nota: É aceitável se não foi apresentado no formato de tabela, desde que contemple as informações acima descritas.]</p>	<p>Sim Não Não é possível responder Não se aplica</p>

<p>7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada? Devem ser fornecidos a priori os métodos de avaliação (por exemplo, para estudos de eficácia, caso os autores optem por incluir apenas ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, ou alocação sigilosa como critérios de inclusão). Para outros tipos de estudos, é importante que existam itens alternativos. [Nota: Pode incluir o uso de uma ferramenta de avaliação de qualidade ou checklist (por exemplo, escala de Jadad, risco de viés, análise de sensibilidade, etc.), ou uma descrição de itens de qualidade, com algum tipo de resultado para cada estudo (é adequado informar escore "baixo" ou "alto", desde que claramente descritos os estudos que receberam esses escores. Não é aceitável um escore / intervalo resumo para todos os estudos em conjunto).]</p>	<p>Sim Não Não é possível responder Não se aplica</p>
<p>8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões? O rigor metodológico e a qualidade científica dos estudos deverão ser considerados na análise e conclusões da revisão e explicitamente informados na formulação de recomendações. [Nota: Se foi dito algo como "os resultados devem ser interpretados com cautela, devido à má qualidade dos estudos incluídos", não é possível responder "sim" para esta pergunta, se respondeu "não" para a pergunta 7.]</p>	<p>Sim Não Não é possível responder Não se aplica</p>
<p>9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados? Para os resultados agrupados deve ser feito um teste para garantir que os estudos podiam ser agrupados e para avaliar a sua homogeneidade (teste de qui-quadrado para homogeneidade, I²). Se houver heterogeneidade, deverá ser usado um modelo de efeitos aleatórios e/ou a adequação clínica da combinação deverá também ser levada em consideração (isto é, combinar os resultados era apropriado?). [Nota: Responda "sim" se houve menção ou descreveu a heterogeneidade, ou seja, se os autores explicaram que os resultados não puderam ser agrupados por causa de heterogeneidade / variabilidade entre as intervenções.]</p>	<p>Sim Não Não é possível responder Não se aplica</p>
<p>10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada? Uma avaliação de viés de publicação deve incluir uma combinação de ferramentas gráficas (por exemplo, um gráfico de funil e outros testes disponíveis) e/ou testes estatísticos (por exemplo, teste de regressão Egger, Hedges-Olken). [Nota: Se nenhum valor de teste ou gráfico de funil foi incluído, responda "não". Se houve menção que viés de publicação não pôde ser avaliado porque havia menos de 10 estudos, responda "sim".]</p>	<p>Sim Não Não é possível responder Não se aplica</p>
<p>11. O conflito de interesses foi informado? Possíveis fontes de apoio devem ser claramente informadas, tanto na revisão sistemática quanto nos estudos incluídos. [Nota: Para obter um "sim", deve indicar fonte de financiamento ou apoio à revisão sistemática e para cada um dos estudos incluídos.]</p>	<p>Sim Não Não é possível responder Não se aplica</p>

ANEXO C - Domínios para avaliar a qualidade e a força da evidência segundo o sistema GRADE

Domínio	Descrição	Pontuação
Qualidade da evidencia		
Limitações dos estudos	<ul style="list-style-type: none"> • Randomização inadequada da sequência de randomização e/ou falta de sigilo da lista de randomização; • Ausência de cegamento de pacientes, profissionais de saúde e/ou avaliadores, em particular para desfechos definidos subjetivamente; • Análise não segue o princípio de intenção de tratar; • Perdas substanciais de seguimento – mais de 20%; • Interrupção precoce por benefício. 	Se houver limitações, o estudo perde 1 ponto
Consistência dos resultados	<ul style="list-style-type: none"> • As estimativas do efeito do tratamento não devem variar muito (heterogeneidade ou variabilidade nos resultados); • Se existir heterogeneidade os investigadores devem ser capazes de identificar uma plausível explicação. 	Se os resultados forem consistentes, somar 1
Evidência direta/indireta	<ul style="list-style-type: none"> • A evidência é indireta quando a questão sendo abordada não é respondida diretamente pelos estudos disponíveis seja por diferenças na população, nas intervenções, comparações ou desfechos. 	Se a evidência for direta, somar 1
Precisão	<p>Há imprecisão quando:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Poucos eventos clínicos são observados e os intervalos de confiança são largos; • O intervalo de confiança engloba efeito em duas direções (efeito e não efeito). 	Se os resultados forem precisos, somar 1
Viés de publicação	<p>Os principais itens a considerar quanto ao viés de publicação são:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gráfico de funil (funnel plot) e sua análise visual ou através de teste estatístico; • Realização de buscas mais completas e exaustivas. 	Se ausente, ou provavelmente ausente, somar 1
Balço entre benefícios e malefícios	Quanto maior a diferença entre os efeitos desejáveis e indesejáveis, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada. Quanto mais estreito o gradiente, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja garantida.	
Qualidade da evidência	Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	
Valores e preferências	Os valores e as preferências dos pacientes, médicos ou sociedade variam, e quanto maior a incerteza nos valores e preferências, maior a probabilidade de que uma recomendação fraca seja feita.	
Custos	Quanto maior os custos de uma intervenção menor a probabilidade de que uma forte recomendação seja justificada.	

Representação da qualidade da evidência e força da recomendação

Qualidade da evidência			Força da evidência		
Alta qualidade	++++	A	Forte a favor da tecnologia	↑↑	1
Moderada qualidade		B	Forte contra a tecnologia	↓↓	1
Baixa qualidade	++	C	Fraca a favor da tecnologia	↑?	2
Muito baixa qualidade	+	D	Fraca contra a tecnologia	↓?	2

ANEXO D - Normas para submissão de artigo

Revista Ciência e Saúde Coletiva

INSTRUÇÕES PARA COLABORADORES

Ciência & Saúde Coletiva publica debates, análises e resultados de investigações sobre um tema específico considerado relevante para a saúde coletiva; e artigos de discussão e análise do estado da arte da área e das subáreas, mesmo que não versem sobre o assunto do tema central. A revista, de periodicidade mensal, tem como propósitos enfrentar os desafios, buscar a consolidação e promover uma permanente atualização das tendências de pensamento e das práticas na saúde coletiva, em diálogo com a agenda contemporânea da Ciência & Tecnologia.

Orientações para organização de números temáticos

A marca da Revista Ciência & Saúde Coletiva dentro da diversidade de Periódicos da área é o seu foco temático, segundo o propósito da ABRASCO de promover, aprofundar e socializar discussões acadêmicas e debates interpares sobre assuntos considerados importantes e relevantes, acompanhando o desenvolvimento histórico da saúde pública do país.

Os números temáticos entram na pauta em quatro modalidades de demanda:

- Por Termo de Referência enviado por professores/pesquisadores da área de saúde coletiva (espontaneamente ou sugerido pelos editores-chefes) quando consideram relevante o aprofundamento de determinado assunto.
- Por Termo de Referência enviado por coordenadores de pesquisa inédita e abrangente, relevante para a área, sobre resultados apresentados em forma de artigos, dentro dos moldes já descritos. Nessas duas primeiras modalidades, o Termo de Referência é avaliado em seu mérito científico e relevância pelos Editores Associados da Revista.
- Por Chamada Pública anunciada na página da Revista, e sob a coordenação de Editores Convidados. Nesse caso, os Editores Convidados acumulam a tarefa de selecionar os artigos conforme o escopo, para serem julgados em seu mérito por pareceristas.
- Por Organização Interna dos próprios Editores-chefes, reunindo sob um título pertinente, artigos de livre demanda, dentro dos critérios já descritos.

O Termo de Referência deve conter: (1) título (ainda que provisório) da proposta do número temático; (2) nome (ou os nomes) do Editor Convidado; (3) justificativa resumida em um ou dois parágrafos sobre a proposta do ponto de vista dos objetivos, contexto, significado e relevância para a Saúde Coletiva; (4) listagem dos dez artigos propostos já com nomes dos autores convidados; (5) proposta de texto de opinião ou de entrevista com alguém que tenha relevância na discussão do assunto; (6) proposta de uma ou duas resenhas de livros que tratem do tema.

Por decisão editorial o máximo de artigos assinados por um mesmo autor num número temático não deve ultrapassar três, seja como primeiro autor ou não.

Sugere-se enfaticamente aos organizadores que apresentem contribuições de autores de variadas instituições nacionais e de colaboradores estrangeiros. Como para qualquer outra

modalidade de apresentação, nesses números se aceita colaboração em espanhol, inglês e francês.

Recomendações para a submissão de artigos

Recomenda-se que os artigos submetidos não tratem apenas de questões de interesse local, ou se situe apenas no plano descritivo. As discussões devem apresentar uma análise ampliada que situe a especificidade dos achados de pesquisa ou revisão no cenário da literatura nacional e internacional acerca do assunto, deixando claro o caráter inédito da contribuição que o artigo traz.

A revista *C&SC* adota as “Normas para apresentação de artigos propostos para publicação em revistas médicas”, da Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas, cuja versão para o português encontra-se publicada na *Rev Port Clin Geral* 1997; 14:159-174. O documento está disponível em vários sítios na World Wide Web, como por exemplo, www.icmje.org ou www.apmcg.pt/document/71479/450062.pdf. Recomenda-se aos autores a sua leitura atenta.

Seções da publicação

Editorial: de responsabilidade dos editores chefes ou dos editores convidados, deve ter no máximo 4.000 caracteres com espaço. **Artigos Temáticos:** devem trazer resultados de pesquisas de natureza empírica, experimental, conceitual e de revisões sobre o assunto em pauta. Os textos de pesquisa não deverão ultrapassar os 40.000 caracteres.

Artigos de Temas Livres: devem ser de interesse para a saúde coletiva por livre apresentação dos autores através da página da revista. Devem ter as mesmas características dos artigos temáticos: máximo de 40.000 caracteres com espaço, resultarem de pesquisa e apresentarem análises e avaliações de tendências teórico-metodológicas e conceituais da área.

Artigos de Revisão: Devem ser textos baseados exclusivamente em fontes secundárias, submetidas a métodos de análises já teoricamente consagrados, temáticos ou de livre demanda, podendo alcançar até o máximo de 45.000 caracteres com espaço.

Opinião: texto que expresse posição qualificada de um ou vários autores ou entrevistas realizadas com especialistas no assunto em debate na revista; deve ter, no máximo, 20.000 caracteres com espaço.

Resenhas: análise crítica de livros relacionados ao campo temático da saúde coletiva, publicados nos últimos dois anos, cujo texto não deve ultrapassar 10.000 caracteres com espaço. Os autores da resenha devem incluir no início do texto a referência completa do livro. As referências citadas ao longo do texto devem seguir as mesmas regras dos artigos. No momento da submissão da resenha os autores devem inserir em anexo no sistema uma reprodução, em alta definição da capa do livro em formato jpeg.

Cartas: com apreciações e sugestões a respeito do que é publicado em números anteriores da revista (máximo de 4.000 caracteres com espaço).

Observação: O limite máximo de caracteres leva em conta os espaços e inclui texto e bibliografia. O resumo/abstract e as ilustrações (figuras e quadros) são considerados à parte.

Apresentação de manuscritos

1. Os originais podem ser escritos em português, espanhol, francês e inglês. Os textos em português e espanhol devem ter título, resumo e palavras-chave na língua original e em inglês.

Os textos em francês e inglês devem ter título, resumo e palavras-chave na língua original e em português. Não serão aceitas notas de pé-de-página ou no final dos artigos.

2. Os textos têm de ser digitados em espaço duplo, na fonte Times New Roman, no corpo 12, margens de 2,5 cm, formato Word e encaminhados apenas pelo endereço eletrônico (<http://mc04.manuscriptcentral.com/csc-scielo>) segundo as orientações do site.

3. Os artigos publicados serão de propriedade da revista *C&SC*, ficando proibida a reprodução total ou parcial em qualquer meio de divulgação, impressa ou eletrônica, sem a prévia autorização dos editores-chefes da Revista. A publicação secundária deve indicar a fonte da publicação original.

4. Os artigos submetidos à *C&SC* não podem ser propostos simultaneamente para outros periódicos.

5. As questões éticas referentes às publicações de pesquisa com seres humanos são de inteira responsabilidade dos autores e devem estar em conformidade com os princípios contidos na Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1989, 1996 e 2000).

6. Os artigos devem ser encaminhados com as autorizações para reproduzir material publicado anteriormente, para usar ilustrações que possam identificar pessoas e para transferir direitos de autor e outros documentos.

7. Os conceitos e opiniões expressos nos artigos, bem como a exatidão e a procedência das citações são de exclusiva responsabilidade dos autores.

8. Os textos são em geral (mas não necessariamente) divididos em seções com os títulos Introdução, Métodos, Resultados e Discussão, às vezes, sendo necessária a inclusão de subtítulos em algumas seções. Os títulos e subtítulos das seções não devem estar organizados com numeração progressiva, mas com recursos gráficos (caixa alta, recuo na margem etc.).

9. O título deve ter 120 caracteres com espaço e o resumo/abstract, com no máximo 1.400 caracteres com espaço (incluindo palavras-chave/key words), deve explicitar o objeto, os objetivos, a metodologia, a abordagem teórica e os resultados do estudo ou investigação. Logo abaixo do resumo os autores devem indicar até no máximo, cinco (5) palavras-chave. palavras-chave/key-words. Chamamos a atenção para a importância da clareza e objetividade na redação do resumo, que certamente contribuirá no interesse do leitor pelo artigo, e das palavras-chave, que auxiliarão a indexação múltipla do artigo. As palavras-chaves na língua original e em inglês devem constar no DeCS/MeSH (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/e> <http://decs.bvs.br/>).

Autoria

1. As pessoas designadas como autores devem ter participado na elaboração dos artigos de modo que possam assumir publicamente a responsabilidade pelo seu conteúdo. A qualificação como autor deve pressupor: a) a concepção e o delineamento ou a análise e interpretação dos dados, b) redação do artigo ou a sua revisão crítica, e c) aprovação da versão a ser publicada. As contribuições individuais de cada autor devem ser indicadas no final do texto, apenas pelas iniciais (ex. LMF trabalhou na concepção e na redação final e CMG, na pesquisa e na metodologia).

2. O limite de autores no início do artigo deve ser no máximo de oito. Os demais autores serão incluídos no final do artigo.

Nomenclaturas

1. Devem ser observadas rigidamente as regras de nomenclatura biológica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

2. Devem ser evitadas abreviaturas no título e no resumo.
3. A designação completa à qual se refere uma abreviatura deve preceder a primeira ocorrência desta no texto, a menos que se trate de uma unidade de medida padrão.

Ilustrações

1. O material ilustrativo da revista *C&SC* compreende tabela (elementos demonstrativos como números, medidas, percentagens, etc.), quadro (elementos demonstrativos com informações textuais), gráficos (demonstração esquemática de um fato e suas variações), figura (demonstração esquemática de informações por meio de mapas, diagramas, fluxogramas, como também por meio de desenhos ou fotografias). Vale lembrar que a revista é impressa em apenas uma cor, o preto, e caso o material ilustrativo seja colorido, será convertido para tons de cinza.
2. O número de material ilustrativo deve ser de, no máximo, cinco por artigo, salvo exceções referentes a artigos de sistematização de áreas específicas do campo temático. Nesse caso os autores devem negociar com os editores-chefes.
3. Todo o material ilustrativo deve ser numerado consecutivamente em algarismos arábicos, com suas respectivas legendas e fontes, e a cada um deve ser atribuído um breve título. Todas as ilustrações devem ser citadas no texto.
4. As tabelas e os quadros devem ser confeccionados no mesmo programa utilizado na confecção do artigo (Word).
5. Os gráficos devem estar no programa Excel, e os dados numéricos devem ser enviados, em separado no programa Word ou em outra planilha como texto, para facilitar o recurso de copiar e colar. Os gráficos gerados em programa de imagem (Corel Draw ou Photoshop) devem ser enviados em arquivo aberto com uma cópia em pdf.
6. Os arquivos das figuras (mapa, por ex.) devem ser salvos no (ou exportados para o) formato Illustrator ou Corel Draw com uma cópia em pdf. Estes formatos conservam a informação vetorial, ou seja, conservam as linhas de desenho dos mapas. Se for impossível salvar nesses formatos; os arquivos podem ser enviados nos formatos TIFF ou BMP, que são formatos de imagem e não conservam sua informação vetorial, o que prejudica a qualidade do resultado. Se usar o formato TIFF ou BMP, salvar na maior resolução (300 ou mais DPI) e maior tamanho (lado maior = 18cm). O mesmo se aplica para o material que estiver em fotografia. Caso não seja possível enviar as ilustrações no meio digital, o material original deve ser mandado em boas condições para reprodução.

Agradecimentos

1. Quando existirem, devem ser colocados antes das referências bibliográficas.
2. Os autores são responsáveis pela obtenção de autorização escrita das pessoas nomeadas nos agradecimentos, dado que os leitores podem inferir que tais pessoas subscrevem os dados e as conclusões.
3. O agradecimento ao apoio técnico deve estar em parágrafo diferente dos outros tipos de contribuição.

Referências

1. As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. No caso de as referências serem de mais de dois autores, no corpo do texto deve ser citado apenas o nome do primeiro autor seguido da expressão *et al.*
2. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos, conforme exemplos abaixo:
ex. 1: “Outro indicador analisado foi o de maturidade do PSF...”

ex. 2: “Como alerta Maria Adélia de Souza, a cidade...”

As referências citadas somente nos quadros e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto.

3. As referências citadas devem ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos *Requisitos uniformes para manuscritos apresentados a periódicos biomédicos* (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

4. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/>).

5. O nome de pessoa, cidades e países devem ser citados na língua original da publicação.

Exemplos de como citar referências:

Artigos em periódicos

1. Artigo padrão (incluir todos os autores)

Pelegrini MLM, Castro JD, Drachler ML. Equidade na alocação de recursos para a saúde: a experiência no Rio Grande do Sul, Brasil. *Cien Saude Colet* 2005; 10(2):275-286.

Maximiano AA, Fernandes RO, Nunes FP, Assis MP, Matos RV, Barbosa CGS, Oliveira-Filho EC. Utilização de drogas veterinárias, agrotóxicos e afins em ambientes hídricos: demandas, regulamentação e considerações sobre riscos à saúde humana e ambiental. *Cien Saude Colet* 2005; 10(2):483-491.

2. Instituição como autor

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164(5):282-284

3. Sem indicação de autoria

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84:15.

4. Número com suplemento Duarte MFS.

Maturação física: uma revisão de literatura, com especial atenção à criança brasileira. *Cad Saude Publica* 1993; 9(Supl. 1):71-84.

5. Indicação do tipo de texto, se necessário

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [carta]. *Lancet* 1996; 347:1337.

Livros e outras monografias

6. Indivíduo como autor

Cecchetto FR. *Violência, cultura e poder*. Rio de Janeiro: FGV; 2004.

Minayo MCS. *O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde*. 8a Edição. São Paulo, Rio de Janeiro: Hucitec, Abrasco; 2004.

7. Organizador ou compilador como autor

Bosi MLM, Mercado FJ, organizadores. *Pesquisa qualitativa de serviços de saúde*. Petrópolis: Vozes; 2004.

8. Instituição como autor

Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA). *Controle de plantas aquáticas por meio de agrotóxicos e afins*. Brasília: DILIQ/IBAMA; 2001.

9. Capítulo de livro

Sarcinelli PN. A exposição de crianças e adolescentes a agrotóxicos. In: Peres F, Moreira JC, organizadores. *É veneno ou é remédio*. Agrotóxicos, saúde e ambiente. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2003. p. 43-58.

10. Resumo em Anais de congressos

Kimura J, Shibasaki H, organizadores. Recent advances in clinical neurophysiology. *Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology*; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

11. Trabalhos completos publicados em eventos científicos Coates V, Correa MM. Características de 462 adolescentes grávidas em São Paulo. In: *Anais do V Congresso Brasileiro de adolescência*; 1993; Belo Horizonte. p. 581-582.

12. Dissertação e tese

Carvalho GCM. *O financiamento público federal do Sistema Único de Saúde 1988-2001* [tese]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública; 2002.

Gomes WA. *Adolescência, desenvolvimento puberal e sexualidade: nível de informação de adolescentes e professores das escolas municipais de Feira de Santana – BA* [dissertação]. Feira de Santana (BA): Universidade Estadual de Feira de Santana; 2001.

Outros trabalhos publicados

13. Artigo de jornal

Novas técnicas de reprodução assistida possibilitam a maternidade após os 40 anos. *Jornal do Brasil*; 2004 Jan 31; p. 12

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col. 5).

14. Material audiovisual

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

15. Documentos legais

Brasil. Lei no 8.080 de 19 de Setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 1990; 19 set.

Material no prelo ou não publicado

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. In press 1996.
Cronenberg S, Santos DVV, Ramos LFF, Oliveira ACM, Maestrini HA, Calixto N. Trabeculectomia com mitomicina C em pacientes com glaucoma congênito refratário. *Arq Bras Oftalmol*. No prelo 2004.

Material eletrônico

16. Artigo em formato eletrônico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[about 24 p.]. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Lucena AR, Velasco e Cruz AA, Cavalcante R. Estudo epidemiológico do tracoma em comunidade da Chapada do Araripe – PE – Brasil. *Arq Bras Oftalmol* [periódico na Internet]. 2004 Mar-Abr [acessado 2004 Jul 12];67(2): [cerca de 4 p.]. Disponível em: <http://www.abonet.com.br/abo/672/197-200.pdf>

17. Monografia em formato eletrônico

CDI, clinical dermatology illustrated [CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2a ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

18. Programa de computador

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

APÊNDICE A - Estratégia de busca

Tabela 1 - Estratégia de busca em bases de dados eletrônicas

Bases eletrônicas	Estratégia de Busca	Estudos
Cochrane Library	ID Search #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	273
Pubmed	(((((((("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 overview* [Text Word] OR evaluation* [Text Word])) OR ("review" [publication type] AND (medline [Text Word] OR pubmed [Text Word] OR cochrane [Text Word])))	137
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")	60
Total		508

APÊNDICE B - Dados extraídos das revisões sistemáticas

Pineda et al., 2006	
Tipo de estudo	Revisão sistemática com metanálise
Objetivo	Avaliar a eficácia da aplicação clorexidina oral sobre a incidência de PN em pacientes que necessitaram de VM.
Bases de dados	MEDLINE, Biosis Previews, PubMed, Embase e Cochrane Library
Nº de estudos incluídos	4 ECRs
Participantes	1.202 adultos
Tipo de UTI	Cardiorácica, mista e médico/cirúrgica
Intervenções	# CHX solução 0,12% (15 ml) 2x/dia por 30s, bochecho no pré-operatório e com aplicador de esponja no pós-operatório de cirurgia cardíaca vs placebo (De Riso, 1996) # CHX gel 0,2% 3x/dia vs tratamento padrão (solução isotônica de bicarbonato) (Fourrier, 2000) # CHX solução 0,12% (15ml), bochecho no pré operatório e 2x/dia com cotonete no pós operatório de cirurgia cardíaca vs Listerine (Houston, 2002) # CHX 0,2% gel, 3x/dia aplicado com o dedo com luva estéril vs placebo (Fourrier, 2005)
Desfechos	PN
Resultados	OR: 0,42; IC 95% 0,16–1,06; p=0,07
Conclusões	Os resultados mostraram nenhum benefício clínico da HO com clorexidina para prevenir a PN comparado ao controle. Embora a colonização do biofilme por microrganismos patogênicos pode ser um precursor para o desenvolvimento da PN, a descontaminação oral com clorexidina pode não ser suficiente para reduzir sozinho a carga de bactérias responsáveis pelo desenvolvimento da PN. Cuidados orais de rotina em pacientes de UTI devem ser realizados juntamente com outras medidas preventivas para reduzir a formação do biofilme.
Limitações	Heterogeneidade das populações, da concentração da CHX, das intervenções dos grupos controle e do tamanho das amostras; registro de baixa incidência de PN em pacientes de cirurgia eletiva.
Chan et al., 2007	
Tipo de estudo	Revisão sistemática com metanálise
Objetivo	Estimar o efeito da descontaminação oral utilizando antibióticos tópicos ou antissépticos na PAV e mortalidade em adultos.
Bases de dados	MEDLINE, Embase, CINAHL, CENTRAL (the Cochrane Central Register of Controlled Trials, the Cochrane Library e the Cochrane Database of Systematic.
Nº de estudos incluídos	11 ECRs
Participantes	3.242 adultos
Tipo de UTI	Mista, cardiorácica, médico/cirúrgica e trauma
Intervenções	# Orabase com gentamicina, colistina e vancomicina, 4x/ dia, limitado até 21 dias vs controle A profilaxia antimicrobiana tópica e controle B placebo sem profilaxia antimicrobiana tópica (Bergmans, 2001) # CHX solução 0,12% (15 ml) 2x/dia por 30s, bochecho no pré-operatório e com aplicador de esponja no pós-operatório de cirurgia cardíaca vs placebo (De Riso, 1996) # CHX gel 0,2% 3x/dia vs tratamento padrão (solução isotônica de bicarbonato) (Fourrier, 2000) # CHX 0,2% gel, 3x/dia aplicado com o dedo com luva estéril vs placebo (Fourrier, 2005)

	<p># Grupo A recebeu CHX 2% gel (0,5g) 4x/dia e grupo B recebeu CHX 2% gel (0,5g) com colistina 4x/dia, aplicadas com o dedo com luva estéril vs placebo (Koemam, 2006)</p> <p># Iseganan 3 ml (9 mg) 6x/ dia até 14 dias vs placebo (Kollef, 2006)</p> <p># Gentamicina gel 4x/dia vs placebo (Laggner, 1994)</p> <p># CHX 0,2% 2x/dia vs placebo (MacNaughton, 2004)</p> <p># Polymyxin B e gentamicina gel 3x/dia vs placebo (Rios, 2005)</p> <p># CHX 0,12% pomada nasal e 10ml lavagem orofaríngea 30s 4x/dia vs placebo (Segers, 2006)</p> <p># Iodopovidine 10% (20 ml) diluído em 60ml de água esterilizada, lavagem nasofaringe e orofaringe 6x/dia vs controle A lavagem (60 ml) solução salina e controle B tratamento padrão (Seguin, 2006).</p>
Desfechos	PAV
Resultados	Análise conjunta - RR: 0,61; IC 95% 0,45 – 0,82; P<0,001; I ² = 52,5%. Antisséptico - RR: 0,56; IC 95% 0,39-0,81; P = 0,002; I ² = 48,2%
Conclusões	Os resultados são favoráveis o uso do antisséptico em pacientes sob VM para reduzir a incidência de PAV. Porém, estes resultados devem ser interpretados considerando a moderada heterogeneidade dos estudos primários e possível viés de publicação.
Limitações	Heterogeneidade nas populações, na concentração da CHX e técnicas de aplicação do antisséptico, nas definições de desfechos e estratégias de análise.
Chlebicki e Safdar, 2007	
Tipo de estudo	Revisão sistemática com metanálise
Objetivo	Avaliar a eficácia do uso tópico de clorexidina na prevenção da PAV.
Bases de dados	PubMed (MEDLINE), Current Contents, CINAHL, DARE e the Cochrane Network
Nº de estudos incluídos	7 ECRs
Participantes	1.650 adultos
Tipo de UTI	Cardiorácica, médico/cirúrgica e trauma
Intervenções	<p># CHX solução 0,12% (15 ml) 2x/dia por 30s, bochecho no pré-operatório e com aplicador de esponja no pós-operatório de cirurgia cardíaca vs placebo (De Riso, 1996)</p> <p># CHX solução 0,12% (15ml), bochecho no pré operatório e 2x/dia com cotonete no pós operatório de cirurgia cardíaca vs Listerine (Houston, 2002)</p> <p># CHX gel 0,2% 3x/dia vs tratamento padrão (solução isotônica de bicarbonato) (Fourrier, 2000)</p> <p># CHX 0,2% gel, 3x/dia aplicado com o dedo com luva estéril vs placebo (Fourrier, 2005)</p> <p># Grupo A recebeu CHX 2% gel (0,5g) 4x/dia e grupo B recebeu CHX 2% gel (0,5g) com colistina 4x/dia, aplicadas com o dedo com luva estéril vs placebo (Koemam, 2006)</p> <p># CHX 0,2% gel, 2x/dia vs placebo (MacNaughton, 2004)</p> <p># CHX 0,12% (2ml) spray ou cotonete, única aplicação em período pós-intubação versus cuidados orais padrão (Grap, 2004)</p>
Desfechos	PAV
Resultados	RR: 0,74; IC 95% 0,56-0,96; p = 0,02 (modelo de efeitos fixos) RR: 0,70; IC 95% 0,47-1,04; p = 0,07(modelo de efeitos aleatórios) Análise de subgrupo em pacientes de cirurgia cardíaca RR: 0,41; IC 95% 0,17-0,98; p= 0,04. Com redução do RR de 59% para PAV para esse grupo de pacientes.
Conclusões	A CHX é benéfica na prevenção de PAV, com benefício mais acentuado em pacientes de cirurgia cardíaca.
Limitações	Heterogeneidade das populações de pacientes, nas definições de ITRI, nas técnicas de aplicação e na concentração da clorexidina.
Kola e Gastmeier, 2007	

Tipo de estudo	Revisão sistemática com metanálise.
Objetivo	Avaliar a eficácia da CHX oral na redução de PN.
Bases de dados	PubMed (MEDLINE) e Cochrane Central Register of Controlled Trials.
Nº de estudos incluídos	7 ECRs
Participantes	2.425 adultos
Tipo de UTI	Cardiorácica e médico/cirúrgica.
Intervenções	# CHX solução 0,12% (15 ml) 2x/dia por 30s, bochecho no pré-operatório e com aplicador de esponja no pós-operatório de cirurgia cardíaca vs placebo (De Riso, 1996) # CHX gel 0,2% 3x/dia vs tratamento padrão (solução isotônica de bicarbonato) (Fourrier, 2000) # CHX solução 0,12% (15ml), bochecho no pré operatório e 2x/dia com cotonete no pós operatório de cirurgia cardíaca vs Listerine (Houston, 2002) # CHX 0,12% (2ml) spray ou cotonete, única aplicação em período pós-intubação versus cuidados orais padrão (Grap, 2004) # CHX 0,2% gel, 3x/dia aplicado com o dedo com luva estéril vs placebo (Fourrier, 2005) # Grupo A recebeu CHX 2% gel (0,5g) 4x/dia e grupo B recebeu CHX 2% gel (0,5g) com colistina 4x/dia, aplicadas com o dedo com luva estéril vs placebo (Koemam, 2006) # CHX 0,12% pomada nasal e 10ml lavagem orofaríngea 30s 4x/dia vs placebo (Segers, 2006)
Desfechos	PN.
Resultados	RR random: 0,58; IC 95% 0,45- 0,74 RR fixo: 0,56; IC 95% 0,44- 0,72
Conclusões	A rotina da descontaminação orofaríngea com CHX oral é eficaz na prevenção de PN, em pacientes que receberam VM por até 48h.
Limitações	Heterogeneidade das populações de pacientes, definições ITRI, 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	
Tipo de estudo	Revisão sistemática com metanálise
Objetivo	Determinar a utilização de higiene oral, com especial relevância na utilização de CHX em pacientes que estão sob VM e associação com a incidência de PAV.
Bases de dados	PubMed (MEDLINE)
Nº de estudos incluídos	10 ECRs
Participantes	2.978 adultos
Tipo de UTI	Cardiorácica, médico/cirúrgica, mista e médico/neurológica
Intervenções	# CHX solução 0,12% (15 ml) 2x/dia por 30s, bochecho no pré-operatório e com aplicador de esponja no pós-operatório de cirurgia cardíaca vs placebo (De Riso, 1996) # CHX gel 0,2% 3x/dia vs tratamento padrão (solução isotônica de bicarbonato) (Fourrier, 2000) # CHX solução 0,12% (15ml), bochecho no pré operatório e 2x/dia com cotonete no pós operatório de cirurgia cardíaca vs Listerine (Houston, 2002) # CHX 0,12% (2ml) spray ou cotonete, única aplicação em período pós-intubação versus cuidados orais padrão (Grap, 2004) # CHX 0,2% gel, 3x/dia aplicado com o dedo com luva estéril vs placebo (Fourrier, 2005) # Grupo A recebeu CHX 2% gel (0,5g) 4x/dia e grupo B recebeu CHX 2% gel (0,5g) com colistina 4x/dia, aplicadas com o dedo com luva estéril vs placebo (Koemam, 2006)

	<p># CHX 0,12% pomada nasal e 10ml lavagem orofaríngea 30s 4x/dia vs placebo (Segers, 2006)</p> <p># CHX solução 2% (15 ml) 4x/dia vs escovação com solução salina 4x/dia (Tantipong, 2008)</p> <p># solução de CHX 0,2% (10 ml), 2x/dia vs solução de permanganato de potássio 0,01% (10 ml), 2x/dia (Panchabhai, 2009)</p> <p># Grupo1 - solução de CHX 0,12%, 1x/dia, com aplicador de esponja; Grupo2 - CHX 0,12% 2x/dia, com aplicador de esponja por dia vs placebo (Scannapieco, 2009).</p>
Desfechos	PAV
Resultados	<p>Redução do risco de PAV com CHX (OR: 0,56; IC 95% 0,44 – 0,73). Nenhum resultado estatisticamente significativo de redução da mortalidade (9 ECRs), redução no tempo de VM (5 ECRs) e redução no tempo de estadia na UTI (6 ECRs).</p> <p>CHX 0,12% (OR: 0,52; IC 95% 0,37-0,72) e CHX 2%, (OR: 0,48; IC 95% 0,26-0,88) obtiveram resultado estatisticamente significativo para redução de PAV; CHX 0,2% não obteve resultado significativo para redução de PAV (OR fixo: 0,76; IC 95% 0,45-1,27; (OR random: 0,72; IC 95%: 0,35-1,47).</p>
Conclusões	Clorexidina pode reduzir a incidência de PAV. CHX deve ser incluída nos cuidados de HO, combinada com outras estratégias de prevenção de PAV, na assistência ao paciente internado na UTI.
Limitações	Heterogeneidade da população de pacientes, dos procedimentos de higiene oral, da concentração da CHX e definições dos desfechos.
Labeau et al., 2011	
Tipo de estudo	Revisão sistemática com metanálise
Objetivo	Avaliar o efeito da higiene oral, em adultos, com clorexidina ou iodopovidona sobre a prevalência de PAV comparado a higiene oral sem antisséptico em adultos.
Bases de dados	PubMed (MEDLINE), CINAHL, Web of Science e The Cochrane Central Register of Controlled Trials.
Nº de estudos incluídos	14 ECRs
Participantes	2.481 adultos
Tipo de UTI	Cardiorádica, médico/cirúrgica, trauma, mista e médico/neurológica
Intervenções	<p># CHX solução 0,12% (15 ml) 2x/dia por 30s, bochecho no pré-operatório e com aplicador de esponja no pós-operatório de cirurgia cardíaca vs placebo (De Riso, 1996)</p> <p># CHX gel 0,2% 3x/dia vs tratamento padrão (solução isotônica de bicarbonato) (Fourrier, 2000)</p> <p># CHX solução 0,12% (15ml), bochecho no pré operatório e 2x/dia com cotonete no pós operatório de cirurgia cardíaca vs Listerine (Houston, 2002)</p> <p># PVP-I a 1%, 3x/dia e limpeza dos dentes 1x/dia vs placebo e limpeza dos dentes 1x/dia (Chua, 2004)</p> <p># CHX 0,12% (2ml) spray ou cotonete, única aplicação em período pós-intubação versus cuidados orais padrão (Grap, 2004)</p> <p># CHX 0,2% gel, 2x/dia vs placebo (MacNaughton, 2004)</p> <p># CHX 0,2% gel, 3x/dia aplicado com o dedo com luva estéril vs placebo (Fourrier, 2005)</p> <p># Escovação com solução de CHX 0,12%, 2x/dia vs cuidados orais padrão 2x/dia (cotonete com peróxido de hidrogênio e lubrificante oral) (Boop, 2006)</p> <p># Grupo A recebeu CHX 2% gel (0,5g) 4x/dia e grupo B recebeu CHX 2% gel (0,5g) com colistina 4x/dia, aplicadas com o dedo com luva estéril vs placebo (Koemam, 2006)</p> <p># Iodopovidona 10% (20 ml) diluído em 60ml de água esterilizada, lavagem nasofaringe e orofaringe 6x/dia vs controle A lavagem (60 ml) solução salina e controle B tratamento padrão (Seguin, 2006).</p> <p># CHX solução 2% (15 mL) 4x/dia vs escovação com solução salina 4x/dia (Tantipong, 2008)</p>

	<p># Grupo1 - solução de CHX 0,12%, 1x/dia, com aplicador de esponja; Grupo2 - CHX 0,12% 2x/dia, com aplicador de esponja por dia vs placebo (Scannapieco, 2009).</p> <p># CHX 0,2% solução (10 ml), 2x/dia vs solução de permanganato de potássio 0,01% (10 ml), 6x/dia (Panchabhai, 2009).</p> <p># CHX solução 0,12% (15 ml) após a limpeza mecânica, 3x/dia vs placebo (Bellissimo-Rodrigues, 2009)</p>
Desfechos	PAV
Resultados	<p>CHX (RR: 0,72; IC 95% 0,55 – 0,94; p= 0,02).</p> <p>Análise de subgrupo</p> <p>Pacientes de cirurgia cardíaca - (RR: 0,41; IC 95% 0,17-0,98)</p> <p>Pacientes de cirurgia não cardíaca - população de UTI mista (RR: 0,77; IC 95% 0,58 –1,02) e população de UTI trauma (RR: 0,38; IC 95% 0,13–1,10).</p> <p>Análise de subgrupo da concentração da CHX</p> <p>CHX 2% (RR: 0,53; IC 95% 0,31–0,91)</p> <p>CHX 0,2% (RR: 0,79; IC 95% 0,46–1,36)</p> <p>CHX 0,12% (RR: 0,73; IC 95% 0,51–1,05)</p>
Conclusões	Forte evidência do benefício do efeito do uso de antissépticos na HO para prevenção de PAV, especialmente em pacientes de cirurgia cardíaca, com uso da CHX na concentração de 2%.
Limitações	Heterogeneidade no tamanho da amostra, característica das populações, frequência e associação de cuidados, forma de aplicação e definições dos critérios diagnósticos.
Snyders <i>et al.</i>, 2011	
Tipo de estudo	Revisão sistemática com metanálise
Objetivo	Avaliar as evidências sobre a eficácia da CHX na prevenção de PAV em pacientes adultos sob VM em UTI.
Bases de dados	Cochrane Central Register o Controle Trilas (CENTRAL), Ihe Cumulativa Index o Nurdng and. Alie Health (CINAHL) e MEDLINE.
Nº de estudos incluídos	8 ECRs
Participantes	1.930 adultos
Tipo de UTI	Cardiorácica, médico/cirúrgica, trauma e mista
Intervenções	<p># CHX solução 0,12% (15 ml) 2x/dia por 30s, bochecho no pré-operatório e com aplicador de esponja no pós-operatório de cirurgia cardíaca vs placebo (De Riso, 1996)</p> <p># CHX gel 0,2% 3x/dia vs tratamento padrão (solução isotônica de bicarbonato) (Fourrier, 2000)</p> <p># CHX solução 0,12% (15ml), bochecho no pré operatório e 2x/dia com cotonete no pós operatório de cirurgia cardíaca vs Listerine (Houston, 2002)</p> <p># CHX 0,2% gel, 3x/dia aplicado com o dedo com luva estéril vs placebo (Fourrier, 2005)</p> <p># Grupo A recebeu CHX 2% gel (0,5g) 4x/dia e grupo B recebeu CHX 2% gel (0,5g) com colistina 4x/dia, aplicadas com o dedo com luva estéril vs placebo (Koemam, 2006)</p> <p># CHX 0,12% (20 ml) 3x/dia aplicado com gaze em todas as superfícies orais e CHX 0,12% (10 ml) injetado na cavidade oral vs CHX 0,12% (20 ml) 3x/dia aplicado com gaze em todas as superfícies orais e CHX 0,12% (10 ml) injetado na cavidade oral e escovação elétrica dos dentes 3x/dia (Pobo, 2009)</p> <p># Grupo1 - solução de CHX 0,12%, 1x/dia, com aplicador de esponja; Grupo2 - CHX 0,12% 2x/dia, com aplicador de esponja por dia vs placebo (Scannapieco, 2009).</p> <p># CHX solução 2% (15 ml) 4x/dia vs escovação com solução salina 4x/dia (Tantipong, 2008)</p>
Desfechos	PAV
Resultados	<p>(RR: 0,64; IC 95% 0,44–0,91; p= 0,18).</p> <p>Análise de subgrupo</p> <p>Estudos em UTI cardiorácica (RR: 0,28; IC 95% 0,12-0,64).</p>

	Excluindo os estudos de UTI cardiotorácica (RR: 0,68; IC 95% 0,45-1,02; p= 0,06). Análise de subgrupo da concentração da CHX CHX 2% (RR: 0,53; IC 95% 0,31-0,91; p= 0,63). CHX 0,12% e 0,2% não mostraram efeito significativo.
Conclusões	O uso da CHX é benéfico na redução de PAV, com redução de 36% no risco de desenvolver PAV. A concentração da clorexidina a 2% pode ser a mais eficaz, porém baseado em poucos estudos.
Limitações	Heterogeneidade na população estudada, na concentração e dosagem da CHX.
Zamora, 2011	
Tipo de estudo	Revisão sistemática com metanálise
Objetivo	Determinar a eficácia dos cuidados orais na prevenção de pneumonia associada a ventilação.
Bases de dados	CINHAL, Cuiden Plus, Pub Med, EMBASE, ENFISPO, Cochrane, Cuiden, DARE, EBE, JBI,
Nº de estudos incluídos	14 ECRs
Participantes	2.373 adultos
Tipo de UTI	Cardiotorácica, mista, médico/cirúrgica, neuro/trauma
Intervenções	# CHX solução 0,12% (15 ml) 2x/dia por 30s, bochecho no pré-operatório e com aplicador de esponja no pós-operatório de cirurgia cardíaca vs placebo (De Riso, 1996) # S. de polimixina B, s. de neomicina, c. de vancomicina e dextrosa 5%, 6x/dia vs dextrosa 5%, 6x/dia (Pugin, 1991) # gentamicina 2%, colistina 2%, vancomicina 2%, 4x/dia vs controle A – orabase 4x/dia e controle B- orabase em outra UTI 4x/dia (Bergmans, 2001) # Grupo A recebeu CHX 2% gel (0,5g) 4x/dia e grupo B recebeu CHX 2% gel (0,5g) com colistina 4x/dia, aplicadas com o dedo com luva estéril vs placebo (Koemam, 2006) # CHX 0,2% gel, 3x/dia aplicado com o dedo com luva estéril vs placebo (Fourrier, 2005) # CHX solução 0,12% (15ml), bochecho no pré operatório e 2x/dia com cotonete no pós operatório de cirurgia cardíaca vs Listerine (Houston, 2002) # CHX gel 0,2% 3x/dia vs tratamento padrão (solução isotônica de bicarbonato) (Fourrier, 2000) # Iodopovidona 10% (20 ml) diluído em 60ml de água esterilizada, lavagem nasofaringe e orofaringe 6x/dia vs controle A lavagem (60 ml) solução salina e controle B tratamento padrão (Seguin, 2006). # CHX solução 2% (15 ml) 4x/dia vs escovação com solução salina 4x/dia (Tantipong, 2008) # CHX solução 0,12% (15 ml) após a limpeza mecânica, 3x/dia vs placebo (Bellíssimo-Rodrigues, 2009) # intervenção A – CHX solução 0,12% (5ml) 2x/dia com cotonete; intervenção B – escovação dos dentes 3x/dia; intervenção C – CHX solução 0,12% (5ml) 2x/dia com cotonete e escovação dos dentes 3x/dia vs cuidado padrão (Munro, 2009) # CHX 0,12% (20 ml) 3x/dia aplicado com gaze em todas as superfícies orais e CHX 0,12% (10 ml) injetado na cavidade oral vs CHX 0,12% (20 ml) 3x/dia aplicado com gaze em todas as superfícies orais e CHX 0,12% (10 ml) injetado na cavidade oral e escovação elétrica dos dentes 3x/dia (Pobo, 2009) # Grupo1 - solução de CHX 0,12%, 1x/dia, com aplicador de esponja; Grupo2 - CHX 0,12% 2x/dia, com aplicador de esponja por dia vs placebo (Scannapieco, 2009). # Iseganan 9mg 6x/dia vs placebo (Kollef, 2006).
Desfechos	PAV
Resultados	RR: 0,70; IC 95% 0,55-0,89. CHX 0,12% (2x/dia) - (RR = 0,69; IC 95% 0,53-0,91) e CHX 2%(4x/dia) - (RR: 0,53; IC 95% 0,31-0,90) mostraram resultados estatisticamente significativos.

	CHX 0,12% e 0,2% (3x/dia) não mostraram resultados estatisticamente significativos.
Conclusões	HO com CHX é um fator de proteção de PAV. CHX na concentração 0,12% (2x/dia) é a melhor escolha em relação a CHX 2%, (4x/dia) pois requer menos frequência de aplicação e minimiza a ocorrência de irritação das mucosas.
Limitações	Condição oral não foi avaliada antes da intervenção (pode ter influenciado nos resultados); medição da intervenção em diferentes dias de intubação e variações na administração do antisséptico.
Balamurugan et al., 2012	
Tipo de estudo	Revisão sistemática com metanálise
Objetivo	Avaliar o efeito da descontaminação oral, utilizando clorexidina, na incidência de PAV e mortalidade, em adultos sob ventilação mecânica.
Bases de dados	CINAHL, MEDLINE, Joanna Briggs Institute, Cochrane Library, EMBASE, CENTRAL.
Nº de estudos incluídos	9 ECRs
Participantes	2.819 adultos
Tipo de UTI	Cardiorácica, médico/cirúrgica e mista
Intervenções	# CHX solução 0,12% (15 ml) 2x/dia por 30s, bochecho no pré-operatório e com aplicador de esponja no pós-operatório de cirurgia cardíaca vs placebo (De Riso, 1996) # CHX gel 0,2% 3x/dia vs tratamento padrão (solução isotônica de bicarbonato) (Fourrier, 2000) # CHX solução 0,12% (15ml), bochecho no pré operatório e 2x/dia com cotonete no pós operatório de cirurgia cardíaca vs Listerine (Houston, 2002) # CHX 0,2% gel, 2x/dia vs placebo (MacNaughton, 2004) # CHX 0,2% gel, 3x/dia aplicado com o dedo com luva estéril vs placebo (Fourrier, 2005) # CHX 0,12% pomada nasal e 10ml lavagem orofaríngea 30s 4x/dia vs placebo (Segers, 2006) # Escovação com solução de CHX 0,12%, 2x/dia vs cuidados orais padrão 2x/dia (cotonete com peróxido de hidrogênio e lubrificante oral) (Boop, 2006) # Grupo A recebeu CHX 2% gel (0.5g) 4x/dia e grupo B recebeu CHX 2% gel (0.5g) com colistina 4x/dia, aplicadas com o dedo com luva estéril vs placebo (Koemam, 2006) # CHX solução 2% (15 ml) 4x/dia vs escovação com solução salina 4x/dia (Tantipong, 2008)
Desfechos	PAV
Resultados	RR: 0,60; IC 95% 0,47-0,76; P<0,01
Conclusões	A descontaminação oral com CHX pode reduzir a incidência de PAV com um risco reduzido de resistência em comparação com o uso de antibióticos e com implicações importantes na redução dos custos de cuidados em saúde.
Limitações	Heterogeneidade das populações avaliadas, dos cuidados de higiene oral, das definições dos desfechos e das estratégias de análise.
Hoshijima et al., 2013	
Tipo de estudo	Revisão sistemática com metanálise
Objetivo	Avaliação da eficácia da CHX na prevenção de PAV.
Bases de dados	MEDLINE, EMBASE, the American College of Physicians Journal Club database, the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Cochrane Central Register of Controlled Trials e the Data base of Abstracts of Reviews of Effects.
Nº de estudos incluídos	9 ECRs
Participantes	3.285 adultos
Tipo de UTI	Cardiorácica, médico/cirúrgica e mista.

Intervenções	<p># CHX solução 0,12% (15 ml) 2x/dia por 30s, bochecho no pré-operatório e com aplicador de esponja no pós-operatório de cirurgia cardíaca vs placebo (De Riso, 1996)</p> <p># CHX gel 0,2% 3x/dia vs tratamento padrão (solução isotônica de bicarbonato) (Fourrier, 2000)</p> <p># CHX solução 0,12% (15ml), bochecho no pré operatório e 2x/dia com cotonete no pós operatório de cirurgia cardíaca vs Listerine (Houston,2002)</p> <p># CHX 0,2% gel, 3x/dia aplicado com o dedo com luva estéril vs placebo (Fourrier, 2005)</p> <p># CHX 0,12% pomada nasal e 10ml lavagem orofaríngea por 30s, 4x/dia vs placebo (Segers, 2006)</p> <p># Grupo A recebeu CHX 2% gel (0.5g) 4x/dia e grupo B recebeu CHX 2% gel (0,5g) com colistina 4x/dia, aplicadas com o dedo com luva estéril vs placebo (Koemam, 2006)</p> <p># CHX solução 2% (15 ml) 4x/dia vs escovação com solução salina 4x/dia (Tantipong, 2008)</p> <p># CHX 0,2% solução (10 ml), 2x/dia vs solução de permanganato de potássio 0,01% (10 ml), 6x/dia (Panchabhai, 2009)</p> <p># CHX solução 0,12% (15 ml) após a limpeza mecânica, 3x/dia vs placebo (Bellíissimo-Rodrigues, 2009)</p>
Desfechos	PAV
Resultados	<p>RR: 0,59; IC 95% 0,47–0,73; P<0,001; I²= 27,8%.</p> <p>Análise de sensibilidade</p> <p>Estudos de alta qualidade (RR: 0,64; IC 95% 0,50-0,82; P<0,001; I²= 40,1%).</p> <p>Análise de subgrupo</p> <p>Pacientes de cirurgia cardíaca (RR: 0,47; IC 95% 0,33 – 0,65; P<0,001; I²= 0%).</p> <p>Pacientes não cirurgia cardíaca (RR: 0,59; IC 95% 0,42 – 0,86; P<0,001; I²= 34,9%).</p>
Conclusões	Descontaminação oral com CHX é eficaz para a redução de PAV tanto em pacientes não cirurgia cardíaca, como os pacientes de cirurgia cardíaca. CHX 0,12% e 0,2% são benéficas para redução de PAV. Sendo que, a concentração 2% não proporciona qualquer benefício adicional em relação a 0,12% e pode aumentar o risco de efeitos adversos.
Limitações	Heterogeneidade das populações de pacientes, na definição de PAV e no tempo de definição de PAV.
Shi et al., 2013	
Tipo de estudo	Revisão sistemática com metanálise
Objetivo	Avaliar os efeitos de cuidados de higiene bucal na prevenção da PAV em pacientes críticos que receberam ventilação mecânica em unidade de terapia intensiva hospitalar.
Bases de dados	Cochrane Oral Health Group's Trials Register, CENTRAL (The Cochrane Library), MEDLINE, EMBASE, LILACS, CINAHL, Chinese Biomedical Literature Database, China National Knowledge Infrastructure, Wan Fang Database
Nº de estudos incluídos	20 ECRs
Participantes	2.744 (2402 adultos e 342 crianças)
Tipo de UTI	Médico/cirúrgica, mista, trauma, cardiotorácica e pediátrica
Intervenções	<p># CHX solução 0,12% (15 ml) após a limpeza mecânica, 3x/dia vs placebo (Bellíissimo-Rodrigues, 2009)</p> <p># Grupo1- CHX solução 0,2% 2x/dia e irrigação com água estéril a cada 2hs; grupo2 - bicarbonato de sódio a cada 2hs; grupo3 - água estéril a cada 2hs "Todos os grupos receberam limpeza completa da boca com pano macio e escova de dentes pediátrica, 3x/dia " (Berry, 2011)</p> <p># Escovação com solução de CHX 0,12%, 2x/dia vs cuidados orais padrão 2x/dia (cotonete com peróxido de hidrogênio e lubrificante oral) (Boop,2006).</p> <p># CHX gel 0,2% 3x/dia e cuidado padrão (soro isotônico de bicarbonato) vs placebo e cuidado padrão. (Cabov,2010).</p> <p># GSE (clorexidina/ extrato de grapefruit/ enzima FE) (50 ml) 4x/dia e cuidado</p>

	<p>padrão 1x/dia vs solução salina (50 ml) (Chen, 2008)</p> <p># CHX solução 0,12% (15 ml) 2x/dia por 30s, bochecho no pré-operatório e com aplicador de esponja no pós-operatório de cirurgia cardíaca vs placebo (De Riso, 1996)</p> <p># CHX gel 0,2% 3x/dia vs tratamento padrão (solução isotônica de bicarbonato) (Fourrier, 2000)</p> <p># CHX 0,2% gel, 3x/dia aplicado com o dedo com luva estéril vs placebo (Fourrier, 2005)</p> <p># CHX 0,12% (2ml) spray ou cotonete, única aplicação em período pós-intubação versus cuidados orais padrão (Grap, 2004)</p> <p># CHX 0,12% (15 ml) com cotonete até 12 h antes da intubação e cuidado padrão (não publicados) vs cuidado padrão (Grap, 2011)</p> <p># CHX solução 0,12% no pré-operatório e no pós-operatório gargarejo por 30s (0,3 ml / kg com idade > 6 anos) 2x/dia. Crianças com idade < 6 anos e /ou entubadas no pós-operatório, aplicação 30s com espátula envolta em gaze; vs o mesmo tratamento do grupo experimental, com solução placebo (Jácomo, 2011)</p> <p># Grupo A recebeu CHX 2% gel (0,5g) 4x/dia e grupo B recebeu CHX 2% gel (0,5g) com colistina 4x/dia, aplicadas com o dedo com luva estéril vs placebo (Koemam, 2006)</p> <p># CHX 0,12% gel e escovação 2x/dia vs placebo e escovação, 2x/dia (Kusahara, 2012)</p> <p># Grupo1 - CHX 0,12% spray 2x/dia; grupo2 - CHX 0,12% spray e escovação, 2x/dia e grupo3 - cuidado padrão (McCartt, 2010)</p> <p># intervenção A – CHX solução 0,12% (5ml) 2x/dia com cotonete; intervenção B – escovação dos dentes 3x/dia; intervenção C – CHX solução 0,12% (5ml) 2x/dia com cotonete e escovação dos dentes 3x/dia vs cuidado padrão (Munro, 2009)</p> <p># CHX 0,2% aplicada com swab 4x/dia vs soro fisiológico (Ozcaka, 2012)</p> <p># CHX 0,2% solução (10 ml), 2x/dia vs solução de permanganato de potássio 0,01% (10 ml), 6x/dia (Panchabhai, 2009)</p> <p># Grupo1 - solução de CHX 0,12%, 1x/dia, com aplicador de esponja; Grupo2 - CHX 0,12% 2x/dia, com aplicador de esponja por dia vs placebo (Scannapieco, 2009).</p> <p># Aspiração de secreções, limpeza com gaze embebida em solução salina e gel de CHX 1% com aplicador descartável, três vezes por dia versus aspiração de secreções, limpeza com gaze embebida em solução salina e gel placebo. (Sebastian, 2012)</p> <p># CHX solução 2% (15 ml) 4x/dia vs escovação com solução salina 4x/dia (Tantipong, 2008)</p>
Desfechos	PAV
Resultados	Adultos (OR: 0,60; IC 95% 0,47- 0,77; P <0,001, I ² = 21%) Crianças (0 a 15 anos) (OR = 1,07; IC 95% 0,65 – 1,77; P= 0,79, I ² = 0%) Efeitos adversos - leve irritação da mucosa e sabor desagradável.
Conclusões	Uso da CHX (solução ou gel) nos cuidados orais está associada com uma redução de 40% nas chances de desenvolver PAV em adultos doentes críticos. Em crianças (0 a 15 anos) não há evidência de eficácia da CHX na prevenção de PAV.
Limitações	Informações incompletas de método (alocação, razões para inclusão e exclusão) variação na definição de cuidados de higiene oral.
Buckley et al., 2013	
Tipo de estudo	Revisão sistemática
Objetivo	Avaliar a segurança e eficácia de clorexidina na prevenção de pneumonia nosocomial em pacientes em estado crítico.
Bases de dados	PubMed, EMBASE, CINAHL, Web of Science, and MEDLINE databases, e the Cochrane Central Register of Controlled Trials.
Nº de estudos incluídos	7 ECRS
Participantes	2. 349 adultos
Tipo de UTI	Mista, trauma, cardiorácica e cirúrgica

Intervenções	<p># CHX 0,2% gel, 3x/dia aplicado com o dedo com luva estéril vs placebo (Fourrier, 2005).</p> <p># Grupo A recebeu CHX 2% gel (0,5g) 4x/dia e grupo B recebeu CHX 2% gel (0,5g) com colistina 4x/dia, aplicadas com o dedo com luva estéril vs placebo (Koemam, 2006)</p> <p># Grupo1 - solução de CHX 0,12%, 1x/dia, com aplicador de esponja; Grupo2 - CHX 0,12% 2x/dia, com aplicador de esponja por dia vs placebo (Scannnapieco, 2009).</p> <p># CHX solução 0,12% (15ml) 2x/dia por 30s, bochecho no pré-operatório e com aplicador de esponja no pós-operatório de cirurgia cardíaca vs placebo (De Riso, 1996).</p> <p># CHX 0,12% pomada nasal e 10ml lavagem orofaríngea 30s 4x/dia vs placebo (Segers, 2006).</p> <p># CHX solução 0,12% (15ml) após a limpeza mecânica, 3x/dia vs placebo (Bellissimo-Rodrigues, 2009).</p> <p># Cuidado padrão (soro isotônico de bicarbonato) e aplicação CHX gel 0,2% sem enxague da cavidade oral 3x/dia vs placebo (Cabov, 2010).</p>
Desfechos	PAV
Resultados	<p>Pacientes internados em UTI cardiotorácica, que necessitam de ventilação mecânica por período menor 48 horas, podem ser beneficiados com CHX 0,12% (10-15 ml), aplicada pelo menos 2x/dia, sob VM, embora a duração ideal do uso permanece discutível.</p> <p>A maioria dos ensaios clínicos incluídos nesta revisão recomendam com fraca potência a CHX.</p> <p>O uso difundido de CHX na população de pacientes na UTI deve ser ponderado, pois um claro benefício não foi firmemente estabelecido.</p>
Conclusões	<p>Os resultados dos estudos avaliados foram discordantes sobre a redução da incidência de PAV com uso da CHX.</p> <p>A descontaminação oral com CHX em pacientes sob VM tem sido reconhecida como uma potencial estratégia preventiva para PAV. Há evidência do benefício em pacientes de UTI cardiotorácica, que necessitam de ventilação mecânica por período menor 48hs. Em pacientes de UTI com populações com condições clínicas variadas, o benefício permanece controverso.</p>
Limitações	Heterogeneidade das populações; inconsistência no diagnóstico de pneumonia; variação da concentração, frequência, e técnica de administração da CHX.
Li et al., 2013	
Tipo de estudo	Revisão sistemática com metanálise
Objetivo	Avaliar a eficácia da descontaminação oral em pacientes adultos submetidos à ventilação por mais de 48 h.
Bases de dados	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE e EMBASE
Nº de estudos incluídos	16 ECRs
Participantes	2.399 adultos
Tipo de UTI	Trauma, médico/cirúrgica, mista
Intervenções	<p># Pasta 2% de anfotericina B, 2% de tobramicina ou netilmicina, e de 2% de polimixina E, 4x/dia vs cuidados padrão (Rodriguez-Roldan, 1990)</p> <p># Pasta 2% anfotericina B, 2% tobramicina, e 2% polimixina E, 4x/dia vs cuidados padrão (Abele-Horn, 1997)</p> <p># CHX gel 0,2% 3x/dia vs tratamento padrão (solução isotônica de bicarbonato) (Fourrier, 2000).</p> <p># Pasta 2% Gentamicina, 2% colistina e 2% vancomicina, 4x/dia vs placebo (Bergmans 2001)</p> <p># Iodopovidona 1%, aplicada com swab, 3x/dia vs placebo (Chua, 2004)</p> <p># CHX 0,2% gel, 3x/dia aplicado com o dedo com luva estéril vs placebo (Fourrier, 2005)</p> <p># Escovação com solução de CHX 0,12%, 2x/dia vs cuidados orais padrão 2x/dia (cotonete com peróxido de hidrogênio e lubrificante oral) (Boop, 2006)</p>

	<p># Grupo A recebeu CHX 2% gel (0,5g) 4x/dia e grupo B recebeu CHX 2% gel (0,5g) com colistina 4x/dia, aplicadas com o dedo com luva estéril vs placebo (Koemam, 2006)</p> <p># Iseganan 9mg, 6x/dia vs placebo (Kollef, 2006)</p> <p># Iodopovidona 10% (20 ml) diluído em 60ml de água esterilizada, lavagem nasofaringe e orofaringe 6x/dia vs controle A lavagem (60 ml) solução salina e controle B tratamento padrão (Seguin, 2006).</p> <p># CHX solução 2% (15 ml) 4x/dia vs escovação com solução salina 4x/dia (Tantipong, 2008)</p> <p># CHX solução 0,12% (15 ml) após a limpeza mecânica, 3x/dia vs placebo (Bellissimo-Rodrigues, 2009)</p> <p># CHX 0,2% solução (10 ml), 2x/dia vs solução de permanganato de potássio 0,01%(10ml),6x/dia (Panchabhai, 2009).</p> <p># Grupo 1 - solução de CHX 0,12%, 1x/dia, com aplicador de esponja; grupo 2 - CHX 0,12% 2x/dia, com aplicador de esponja por dia vs placebo (Scannapieco, 2009).</p> <p># Grupo 1: CHX solução 0,2% 2x/dia e irrigação com água estéril a cada 2 hs e cuidados padrão 3x/dia; grupo 2: bicarbonato de sódio a cada 2 hs e cuidados padrão 3x/dia e grupo 3: água estéril a cada 2hs e cuidados padrão 3x/dia (Berry, 2011)</p> <p># CHX solução 0,12% (15 ml) aplicado com cotonete até 12 horas antes da intubação e cuidados padrão (detalhes não publicados) vs cuidados padrão (Grap, 2011)</p>
Desfechos	PAV
Resultados	RR: 0,71; IC 95% 0,54-0,94. Análise de sensibilidade Estudos de alta qualidade metodológica (RR: 0,87; IC 95% 0,60-1,26; I2 = 0%). Estudos com baixa qualidade metodológica produziram efeitos maiores sobre a redução de PAV do que aqueles com melhor qualidade metodológica.
Conclusões	Descontaminação oral com CHX reduz a incidência de PAV. Mas com potencial risco viés nos resultados, devido ao valor atribuído de igual importância aos estudos com resultados não significativos e estudos com resultados significativos, que pode ter tendenciado a uma superestimação do efeito da intervenção.
Limitações	Heterogeneidade no tamanho das amostras (a maioria dos estudos primários com cerca de 100 participantes, apenas um estudo com mais de 500 participantes), na população, variações nos métodos, nos agentes, nas dosagens dos antissépticos e dos antibióticos. Viés de publicação (igual importância atribuída aos estudos com resultados não significativos e com resultados significativos), que identificou uma fonte potencial de polarização, que, neste caso, poderia induzir a uma estimativa do efeito do tratamento.
Oshodi et al., 2013	
Tipo de estudo	Revisão sistemática
Objetivo	Avaliar a evidência científica da eficácia e segurança do uso de CHX na prevenção de PAV, com um foco nos pacientes doentes críticos sob ventilação mecânica, que têm disfunção hepática.
Bases de dados	MEDLINE e CINAHL
Nº de estudos incluídos	7 ECRs e um estudo de avaliação da implantação de um programa de melhoria da qualidade.
Participantes	1.727 adultos
Tipo de UTI	Médico/cirúrgica, trauma e mista
Intervenções	# CHX 0,12% (2ml) spray ou cotonete, única aplicação em período pós-intubação versus cuidados orais padrão (Grap, 2004) # CHX gel 0,2%, 2x/dia vs placebo (MacNaughton, 2004) # CHX 0,2% gel, 3x/dia aplicado com o dedo com luva estéril vs placebo (Fourrier, 2005)

	<p># Grupo A recebeu CHX 2% gel (0,5g) 4x/dia e grupo B recebeu CHX 2% gel (0,5g) com colistina 4x/dia, aplicadas com o dedo com luva estéril vs placebo (Koemam, 2006)</p> <p># CHX solução 2% (15 ml) 4x/dia vs escovação com solução salina 4x/dia (Tantipong, 2008)</p> <p># intervenção A – CHX solução 0,12% (5ml) 2x/dia com cotonete; intervenção B – escovação dos dentes 3x/dia; intervenção C – CHX solução 0,12% (5ml) 2x/dia com cotonete e escovação dos dentes 3x/dia vs cuidado padrão (Munro, 2009)</p> <p># Cuidado padrão 6x/dia (escovação com sucção com cloreto de cetilpiridínio, alterado para clorexidina 0,12% solução) e escova de sucção com peróxido de hidrogênio vs nenhum controle (Hutchins, 2009)</p> <p># CHX solução 0,12% 3x/dia vs escova elétrica 3x/dia (Pobo, 2009)</p>
Desfechos	PAV
Resultados	Estudos são favoráveis ao uso da CHX. HO com CHX 2% para higiene bucal como parte de um pacote cuidados pode prevenir o desenvolvimento de PAV.
Conclusões	<p>Os resultados dos estudos mostraram evidências na redução de PAV com o uso da CHX. Sugere-se que as evidências são aplicáveis ao paciente com disfunção hepática aguda, sob VM.</p> <p>A CHX pode ser utilizada na higiene oral destes pacientes, porém somente após uma avaliação bucal abrangente e conhecimento das especificidades associadas a disfunção hepática, para uma atuação com segurança nas necessidades individuais de cada paciente.</p> <p>O uso da CHX na concentração 2% é favorável para prevenir o desenvolvimento de PAV.</p>
Limitações	Não foram identificados quaisquer estudos específicos com pacientes com disfunção hepática. As recomendações são, portanto, com base em dados de outros grupos populacionais de UTI.
Komplas et al., 2014	
Tipo de estudo	Revisão sistemática com metanálise
Objetivo	Avaliar o impacto dos cuidados orais de rotina com clorexidina, com os resultados centrado no paciente, em pacientes submetidos à ventilação mecânica.
Bases de dados	PubMed, Embase, CINAHL e Web of Science
Nº de estudos incluídos	16 ECRs
Participantes	3630 adultos (1868 de cirurgia cardíaca e 1762 de cirurgia não cardíaca)
Tipo de UTI	Cardiorádica, médico/cirúrgica, neurológica, trauma e respiratória
Intervenções	<p>Em pacientes de cirurgia cardíaca:</p> <p># CHX solução 0,12% (15 ml) 2x/dia por 30s, bochecho no pré-operatório e com aplicador de esponja no pós-operatório de cirurgia cardíaca vs placebo (De Riso, 1996)</p> <p># CHX solução 0,12% (15ml), bochecho no pré operatório e 2x/dia com cotonete no pós operatório de cirurgia cardíaca vs Listerine (Houston, 2002)</p> <p># CHX 0,12% pomada nasal e 10ml lavagem orofaríngea 30s 4x/dia vs placebo (Segers, 2006)</p> <p>Em pacientes de cirurgia não cardíaca:</p> <p># CHX gel 0,2% 3x/dia vs tratamento padrão (solução isotônica de bicarbonato) (Fourrier, 2000)</p> <p># CHX gel 0,2% 2x/dia vs placebo (MacNaughton, 2004)</p> <p># CHX 0,2% gel, 3x/dia aplicado com o dedo com luva estéril vs placebo (Fourrier, 2005)</p> <p># Escovação com solução de CHX 0,12%, 2x/dia vs cuidados orais padrão 2x/dia (cotonete com peróxido de hidrogênio e lubrificante oral) (Boop, 2006)</p> <p># Grupo A recebeu CHX 2% gel (0,5g) 4x/dia e grupo B recebeu CHX 2% gel (0,5g) com colistina 4x/dia, aplicadas com o dedo com luva estéril vs placebo (Koemam, 2006)</p>

	<p># CHX solução 0,2% 2x/dia vs solução salina (Jafari, 2007)</p> <p># CHX solução 2% (15 ml) 4x/dia vs escovação com solução salina 4x/dia (Tantipong, 2008)</p> <p># CHX solução 0,12% (15 ml) após a limpeza mecânica, 3x/dia vs placebo (Bellissimo-Rodrigues, 2009)</p> <p># CHX 0,2% solução (10 ml) 2x/dia vs solução de permanganato de potássio 0,01%(10mL) 6x/dia (Panchabhai, 2009).</p> <p># Grupo 1 - CHX solução 0,12%, 1x/dia, com aplicador de esponja; grupo 2 - CHX 0,12% 2x/dia, com aplicador de esponja por dia vs placebo (Scannapieco, 2009).</p> <p># Grupo 1: CHX solução 0,2% 2x/dia e irrigação com água estéril a cada 2 hs e cuidados padrão 3x/dia; grupo 2: bicarbonato de sódio a cada 2 hs e cuidados padrão 3x/dia e grupo 3: água estéril a cada 2hs e cuidados padrão 3x/dia (Berry, 2011)</p> <p># CHX gel 2% 4x/dia vs placebo (Meinberg, 2012)</p> <p># CHX solução 0,2% 4x/dia vs solução salina (Ozcaka, 2012)</p>
Desfechos	PN
Resultados	<p>Pacientes de cirurgia cardíaca (RR: 0,56; IC 95% 0,41-0,77)</p> <p>Pacientes de cirurgia não cardíaca (RR: 0,78; IC 95% 0,60-1,02; I² = 44%).</p> <p>Análise de subgrupo</p> <p>Estudos abertos (RR: 0,61; IC 95% 0,35-1,04; I²= 40%)</p> <p>Estudos duplo-cegos (RR:0,88; IC 95% 0,66-1,16; I²= 42%)</p> <p>Análise de sensibilidade</p> <p>Estudos de cirurgia não cardíaca, as estimativas de RR não foram significativas, altamente heterogêneas e semelhantes para todas as concentrações de CHX em solução ou gel.</p> <p>CHX 0,12% (RR: 0,80; IC 95% 0,51-1,25; I² = 0%)</p> <p>CHX 0,2% (RR: 0,76; IC 95% 0,47-1,20; I² = 61%)</p> <p>CHX 2% (RR: 0,75; IC 95% 0,35-1,63; I² = 73%).</p>
Conclusões	<p>HO com CHX previne a PN em pacientes de cirurgia cardíaca, mas é questionável o benefício em pacientes de não cirurgia cardíaca.</p> <p>Embora os resultados não sejam conclusivos, os autores sugerem uma reavaliação das políticas e iniciativas que incentivam ou obrigam os hospitais para incluir CHX na higiene oral de rotina para pacientes de não cirurgia cardíaca.</p>
Limitações	Heterogeneidade nos critérios de inclusão de pacientes nos estudos; na definição de pneumonia e nos protocolos de cuidados quanto a concentração, dosagem e forma de aplicação da clorexidina.
Silvestre et al., 2014	
Tipo de estudo	Revisão sistemática com metanálise
Objetivo	Explorar a eficácia da CHX via oral na prevenção de PN em doentes críticos, para avaliar quais microrganismos que causam PN são impactados por clorexidina e o efeito sobre a mortalidade.
Bases de dados	PubMed, Embase, Cochrane Register de Ensaios Controlados
Nº de estudos incluídos	22 ECRs
Participantes	4.277 (3.935 adultos e 342 crianças)
Tipo de UTI	Cardiorácica, médico/cirúrgica, neurológica, trauma, respiratória e pediátrica
Intervenções	<p># CHX solução 0,12% (15 ml) 2x/dia por 30s, bochecho no pré-operatório e com aplicador de esponja no pós-operatório de cirurgia cardíaca vs placebo (De Riso, 1996).</p> <p># CHX gel 0,2% 3x/dia vs tratamento padrão (solução isotônica de bicarbonato) (Fourrier, 2000).</p> <p># CHX solução 0,12% (15ml), bochecho no pré-operatório e 2x/dia com cotonete no pós-operatório de cirurgia cardíaca vs Listerine (Houston, 2002).</p> <p># CHX 0,2% gel 2x/dia vs placebo (MacNaughton, 2004)</p>

	<p># CHX 0,2% gel, 3x/dia aplicado com o dedo com luva estéril vs placebo (Fourrier, 2005)</p> <p># CHX 0,12% pomada nasal e 10ml lavagem orofaríngea 30s 4x/dia vs placebo (Segers, 2006)</p> <p># Grupo A recebeu CHX 2% gel (0,5g) 4x/dia e grupo B recebeu CHX 2% gel (0,5g) com colistina 4x/dia, aplicadas com o dedo com luva estéril vs placebo (Koemam, 2006)</p> <p># Escovação com solução de CHX 0,12%, 2x/dia vs cuidados orais padrão 2x/dia (cotonete com peróxido de hidrogênio e lubrificante oral) (Boop, 2006)</p> <p># CHX solução 2% (15 ml) 4x/dia vs escovação com solução salina 4x/dia (Tantipong, 2008)</p> <p># CHX 0,2% solução (10 ml) 2x/dia vs solução de permanganato de potássio 0,01%(10mL) 6x/dia (Panchabhai, 2009)</p> <p># Grupo 1 - CHX solução 0,12%, 1x/dia, com aplicador de esponja; Grupo 2 - CHX 0,12% 2x/dia, com aplicador de esponja por dia vs placebo (Scannnapieco, 2009).</p> <p># CHX solução 0,12% (15 ml) após a limpeza mecânica, 3x/dia vs placebo (Bellíssimo-Rodrigues, 2009)</p> <p># CHX 0,12% escovação e bochecho 2x/dia ao dia vs cuidados padrão (não especificado) 2x/dia (Rujipong, 2009)</p> <p># Cuidado padrão (soro isotônico de bicarbonato) e aplicação CHX gel 0,2% sem enxague da cavidade oral 1x/dia vs placebo (Cabov, 2010).</p> <p># CHX solução 0,12% em solução salina (3:1) vs solução hexetidine 0,1% (Zouka, 2010)</p> <p># CHX solução 0,12% (15 ml) aplicado com cotonete até 12 hs antes da intubação e cuidados padrão (detalhes não publicados) vs cuidado oral padrão (Grap, 2011)</p> <p># Grupo1: CHX solução 0,2% 2x/dia e irrigação com água estéril a cada 2hs e cuidado oral padrão 3x/dia; grupo 2: bicarbonato de sódio a cada 2hs e cuidado oral padrão 3x/dia; grupo 3: água estéril a cada 2hs e cuidados padrão 3x/dia (Berry, 2011).</p> <p># CHX solução 0,12% no pré-operatório e no pós-operatório gargarejo por 30s (0,3 ml/ kg com idade > 6 anos) 2x/dia. Crianças com idade < 6 anos e /ou entubadas no pós-operatório, aplicação por 30s com espátula envolta em gaze; vs o mesmo tratamento do grupo experimental, com solução placebo (Jacomo, 2011)</p> <p># CHX solução 0,2% aplicada com cotonete 4x/dia e aspiração da boca após 1 minuto vs solução salina (Ozcaka, 2012)</p> <p># Escovação e CHX 0,12% gel 2x/dia vs escovação e gel placebo, 2x/dia. (Kusahara, 2012)</p> <p># CHX (15 mL) diluído em 50 ml de água, 1x/dia versus cuidados orais com solução salina normal a 0,9% 1x/dia (Zaiton, 2012)</p> <p># CHX 1% (0,5g) gel com aplicador descartável 3x/dia vs placebo. (Sebastian, 2012).</p>
Desfechos	PN PAV
Resultados	PN - (OR: 0,66; IC 95% 0,51 – 0,85; P<0.001) PAV - (OR: 0,68; IC 95% 0,53-0,87; P <0,01). Subgrupo de análise em pacientes de cirurgia cardíaca (OR: 0,52; IC 95% 0,33-0,82).
Conclusões	Higiene bucal com CHX reduz a incidência de PN e PAV. Deve ser considerado que metade da população desta revisão é de cirurgia cardíaca. Com isso, os autores ressaltam que os resultados não podem ser generalizados para todas as populações de UTI.
Limitações	Heterogeneidade dos pacientes incluídos; concentrações da CHX, formas de aplicação, dosagem, duração da assistência e frequência de administração; diferentes definições de pneumonia e o uso de profilaxia antibiótica parenteral.
CHX- clorexidina; ECR– Ensaio Clínico Randomizado; HO- Higiene Oral; ITRI – Infecção do Trato respiratório Inferior; OR- Odds Ratio; IC- Intervalo de confiança; PAV– Pneumonia Associada à Ventilação; PN- Pneumonia Nosocomial; RR- Risco Relativo; UTI- Unidade de Terapia Intensiva; VM – ventilação mecânica; vs -versus.	

APÊNDICE D - Avaliação da qualidade da evidência das revisões sistemáticas

Estudo / Parâmetros	Pergunta estruturada, explícita e sensível?	Busca detalhada e completa?	Estudos primários com qualidade metodológica adequada?	A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	Evidência direta?	Consistência dos resultados?	Desfecho clinicamente relevante?	Livre de viés de publicação?	Conflitos de interesse declarados?	Qualidade da evidência	Força da recomendação
Pineda <i>et al.</i> , 2006	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	Parcialmente Potencial risco de viés	SIM	moderada	Fraca a favor
Chan <i>et al.</i> , 2007	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	alta	Forte a favor
Chlebicki <i>et al.</i> , 2007	SIM	Parcialmente Viés de idioma	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	alta	Fraca a favor
Kola e Gastmeier, 2007	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NR	alta	Forte a favor
Carvajal <i>et al.</i> , 2010	SIM	Parcialmente Busca em apenas um banco de dados	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NR	SIM	alta	Forte a favor
Labeau <i>et al.</i> , 2011	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	alta	Fraca a favor
Snyders <i>et al.</i> , 2011	SIM	Parcialmente Viés de idioma	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	alta	Fraca a favor
Zamora, 2011	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	alta	Forte a favor
Balamurugan <i>et al.</i> , 2012	SIM	Parcialmente Viés de idioma	SIM	NÃO. Ausência de detalhamento	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	alta	Forte a favor
Hoshijima <i>et al.</i> , 2013	SIM	Parcialmente Viés de idioma	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	NR	alta	Forte a favor
Shi <i>et al.</i> , 2013	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	alta	Forte a favor
Buckley <i>et al.</i> , 2013	SIM	Parcialmente Viés de idioma	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	alta	Fraca a favor
Li <i>et al.</i> , 2013	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	Parcialmente Potencial risco de viés	SIM	alta	Forte a favor
Oshodi <i>et al.</i> 2013	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO. Evidência indireta	SIM	SIM	SIM	SIM	moderada	Forte a favor
Klompas <i>et al.</i> , 2014	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	alta	Forte a favor
Silvestre <i>et al.</i> , 2014	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	alta	Forte a favor

NR= Não Relatado