

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

PAULA CUNHA VIEIRA

**A clorexidina deve ser mantida dentro dos pacotes para prevenção de Pneumonia  
Associada à Ventilação Mecânica?**

Uberlândia  
2020

PAULA CUNHA VIEIRA

**A clorexidina deve ser mantida dentro dos pacotes para prevenção de Pneumonia  
Associada à Ventilação Mecânica?**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde:  
Medicina: Medicina Intensiva

Orientador: Tânia Maria da Silva Mendonça

Coorientador: Ricardo Borges de Oliveira

Uberlândia

2020

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU  
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

V658 2020	<p>Vieira, Paula Cunha, 1985- A clorexidina deve ser mantida dentro dos pacotes para prevenção de Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica? [recurso eletrônico] / Paula Cunha Vieira. - 2020.</p> <p>Orientadora: Tânia Maria da Silva Mendonça. Coorientador: Ricardo Borges de Oliveira. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-graduação em Ciências da Saúde. Modo de acesso: Internet. Disponível em: <a href="http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2019.2440">http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2019.2440</a> Inclui bibliografia. Inclui ilustrações.</p> <p>1. Ciências médicas. I. Mendonça, Tânia Maria da Silva, 1962-, (Orient.). II. Oliveira, Ricardo Borges de, 1965-, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.</p>
--------------	--

CDU: 61

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:  
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091  
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074

PAULA CUNHA VIEIRA

**A clorexidina deve ser mantida dentro dos pacotes para prevenção de Pneumonia  
Associada à Ventilação Mecânica?**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ciências da Saúde:  
Medicina: Medicina Intensiva

Uberlândia, 02 de março de 2020.

Banca Examinadora:

---

Marcelo de Freitas Mendonça – Doutor em Ciências pelo Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

---

Maria Marta Bini Martins e Paes – Doutora em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina pela Universidade Federal de Uberlândia

---

Reginaldo dos Santos Pedroso – Doutor em Biociências Aplicadas à Farmácia pela Universidade de São Paulo

---

Tânia Maria da Silva Mendonça – Doutora em Ciências Médicas e Biológicas pela Universidade Federal de São Paulo



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**  
 Secretaria da Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
 Av. Pará, 1720, Bloco 2H, Sala 09 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902  
 Telefone: 34 3225-3604 - www.ppcsa.famed.ufu.br - copme@ufu.br



### ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Ciências da Saúde				
Defesa de:	Dissertação de Mestrado Profissional do PPGSA, 002/2020				
Data:	02 de março de 2020	Hora de início:	15:00	Hora de encerramento:	16:45
Matrícula do Discente:	11912PSC012				
Nome do Discente:	Paula Cunha Vieira				
Título do Trabalho:	A cloroquina deve ser mantida dentro dos pacotes para prevenção de PAV?				
Área de concentração:	Ciências da Saúde				
Linha de pesquisa:	Epidemiologia da ocorrência de doenças e agravos à saúde				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Qualidade de vida relacionada à saúde				

Reuniu-se no anfiteatro do bloco 4G, Campus Umuarama, da Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, assim composta: Professores Doutores: Reginaldo dos Santos Pedrosa - ESTES/UFU; Marcelo de Freitas Mendonça (SPDM); e Tânia Maria da Silva Mendonça - FAMED/UFU, orientadora da candidata.

Iniciando os trabalhos a presidente da mesa, Dra. Tânia Maria da Silva Mendonça, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu à Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(as) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovada.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por Tânia Maria da Silva Mendonça, Presidente, em 02/03/2020, às 16:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 68, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Reginaldo dos Santos Pedrosa, Professor(a) do Ensino Básico, Técnico e Tecnológico, em 02/03/2020, às 16:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 68, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por Marcelo de Freitas Mendonça, Usuário Externo, em 02/03/2020, às 16:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 68, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://www.sei.ufu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_externo=0](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_externo=0), informando o código verificador 1893053 e o código CRC E1CEADF7.

Dedico este trabalho ao meu amado esposo Rubens, que partilha comigo um caminho de dedicação e perseverança para a realização dos nossos planos. Obrigada pelo amor, incentivo, paciência e compreensão.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade da vida e aos meus pais, Jane e Pedro, que me proporcionaram a melhor educação e o ensino necessário para evoluir como pessoa e profissional. Amo vocês.

Ao meu irmão Pedro Filho por sempre meu exemplo de inteligência e empenho. Te admiro meu irmão. Às minhas irmãs caçulas, Jade e Jasmine, por despertarem, em mim, amor e ternura.

Ao Écio pela oportunidade e apoio e à Susi, pelo exemplo de carinho.

Aos meus sogros, Rita e Sílvio, pelo exemplo de bondade e superação; e à minha cunhada Lorena pelo exemplo e auxílio na execução desse trabalho.

À professora Tânia, pela orientação e imensa dedicação. Serei eternamente grata à senhora pela oportunidade que me concedeu. Obrigada pela atenção e carinho.

A todos os professores e equipe do PPCSA. Os conhecimentos adquiridos em cada aula, encontro e palestra foram cruciais para a realização desse trabalho e para a elaboração de futuros estudos.

À Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, que é minha casa de formação desde a graduação. Tenho imenso orgulho de fazer parte dos profissionais dessa instituição. Espero poder contribuir para seu contínuo crescimento durante a minha jornada de trabalho.

E agradeço, especialmente, ao doutor Ricardo pela dedicação diária em me orientar e ensinar, não somente, Medicina Intensiva.

Por fim, agradeço a todos os pacientes que me motivam a dedicar diariamente aos estudos e à pesquisa a fim de adquirir conhecimentos que me possibilitem exercer essa importante profissão com amor e responsabilidade.

“O gênio é a paciência que não se acaba.  
É justo que você deseje um tanto mais de felicidade, mas  
para isso, é necessário que você ajude um tanto mais a  
felicidade dos outros.  
Repare você as lições da vida e compreenderá que a vitória  
no bem é sempre trabalhar conforme o dever e servir um  
tanto mais.”

(CHICO XAVIER, 1963)

## RESUMO

Pneumonia associada à ventilação mecânica é a infecção mais comum nas Unidades de Terapia Intensiva e está relacionada a altas taxas de morbimortalidade. O uso da clorexidina no cuidado oral dos pacientes críticos, para prevenção dessa infecção, apresenta baixo nível de evidência científica e as informações disponíveis na literatura são controversas. O objetivo dessa revisão foi verificar se os efeitos adversos dessa substância superam seus benefícios e avaliar a necessidade de estratégias alternativas a seu uso. Artigos em português, inglês ou espanhol, realizados na população adulta, foram pesquisados nas bases de dados do Excerpta Medica Database (EMBASE), PubMed/Medline, Biblioteca Virtual em Saúde, SciELO, Cochrane Library, Scopus, ScienceDirect, BioMed Central, Web of Science. Incluíram-se diretrizes, artigos de revisão, ensaios clínicos, estudos de coorte, estudos comparativos, séries de casos e estudos descritivos. Estudos prospectivos, retrospectivos ou transversais foram utilizados e estudos sem o texto completo, excluídos. Após revisão, selecionaram-se os estudos elegíveis para avaliação da qualidade metodológica. A descrição narrativa foi empregada na análise para resumir os resultados. Os dados encontrados revelam que o cuidado oral com clorexidina está associado a maior risco de mortalidade e eventos associados à ventilação mecânica. Conforme especulações dos autores, o digluconato de clorexidina, que é um sal ácido, pode causar citotoxicidade e lesões em diversos setores orgânicos. Diante disso, recentes protocolos internacionais retiraram, dos seus pacotes de cuidados, a recomendação de seu uso e relataram a necessidade de novos estudos para proporcionar ao paciente crítico uma assistência mais segura e de qualidade.

**Palavras-chave:** Clorexidina; Cuidado Oral; Mortalidade; Pneumonia Associada à Ventilação; Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.

## ABSTRACT

Ventilator-associated pneumonia is the most common infection in intensive care units and is associated with high morbidity and mortality rates. The chlorhexidine use in the critically ill patients oral care to prevent this infection has low scientific evidence level and the information available in the literature is controversial. The purpose of this review was verify whether the adverse effects of this substance outweigh its benefits and assess the need for alternative strategies for its use. Articles in Portuguese, English or Spanish, conducted in adult population, were searched in Excerpta Medica Database (EMBASE), PubMed/Medline, Biblioteca Virtual em Saúde, SciELO, Cochrane Library, Scopus, ScienceDirect, BioMed Central, Web of Science. Guidelines, review articles, clinical trials, cohort studies, comparative studies, case series and descriptive studies were included. We used prospective, retrospective or cross-sectional studies and those without the full text were excluded. After review, eligible studies were selected for methodological quality assessment. Narrative description was employed in data analysis to summarize the results. The findings show that oral care with chlorhexidine is associated with a higher ventilation associated events and mortality risk. According to the authors's speculations, chlorhexidine digluconate, which is an acid salt, can cause damage in various organic sectors and cytotoxicity. Based on that, recent international protocols removed from their bundles the recommendation for its use and reported that further studies are necessary to provide for the critically ill patient a safer and better quality health service.

**Keywords:** Chlorhexidine; Oral care; Mortality. Ventilator-Associated Pneumonia; Acute Respiratory Distress Syndrome.

## **NOTAS**

Este documento de Dissertação de Mestrado, para o Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, foi elaborado no formato de Artigo Científico. Este consta nas possibilidades de formatos de Trabalho de Conclusão Final de Curso de Mestrado Profissional descritas no artigo 49 da Resolução 12/2008 do CONPEP, conforme exigências do regulamento do Programa.

Na elaboração deste documento, para normatização de citações e referências bibliográficas, utilizou-se o estilo Vancouver. Os próprios autores foram a fonte de financiamento deste trabalho e declararam não haver conflitos de interesse.

## **CITAÇÃO**

VIEIRA, Paula Cunha. A clorexidina deve ser mantida dentro dos pacotes para prevenção de Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica? 2020. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2019.2440>.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>2</b>	<b>MÉTODOS.....</b>	<b>17</b>
<b>3</b>	<b>O DIGLUCONATO DE CLOREXIDINA É UM SAL DE CARÁTER ÁCIDO .....</b>	<b>20</b>
<b>4</b>	<b>RISCOS BIOLÓGICOS DA CLOREXIDINA ORAL: PRODUÇÃO DE RADICAIS LIVRES E AGENTES CARCINOGENÉTICOS .....</b>	<b>22</b>
<b>5</b>	<b>EFEITOS LOCAIS DA CLOREXIDINA ORAL.....</b>	<b>24</b>
<b>6</b>	<b>CLOREXIDINA ORAL E SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO (SDRA).....</b>	<b>25</b>
<b>7</b>	<b>HIGIENE ORAL COM CLOREXIDINA E RISCO DE EVENTOS ASSOCIADOS À VENTILAÇÃO MECÂNICA E MORTALIDADE .....</b>	<b>26</b>
<b>8</b>	<b>EFEITOS ADVERSOS DA CLOREXIDINA ORAL SUPERAM SEUS BENEFÍCIOS?.....</b>	<b>29</b>
<b>9</b>	<b>DIRETRIZES MUNDIAIS DE PREVENÇÃO DE PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA EXCLUEM A CLOREXIDINA ORAL DOS SEUS PACOTES DE CUIDADOS.....</b>	<b>31</b>
<b>10</b>	<b>PERSPECTIVAS E ESTUDOS EM ANDAMENTO .....</b>	<b>32</b>
<b>11</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>33</b>
<b>12</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>34</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) é a infecção mais comum no ambiente de cuidados intensivos.<sup>1,2</sup> Segundo a Organização Mundial de Saúde, apresenta prevalência de 15-45% e maior incidência em países com limitados recursos, estando associada à elevada mortalidade hospitalar, duração da ventilação mecânica e custos.<sup>2,3</sup>

Durante a doença crítica, o estômago é frequentemente colonizado por bactérias Gram-negativas, *Streptococcus* spp. e *Candida albicans* que, por refluxo gastrointestinal, colonizam a cavidade oral. Nos casos de PAV, os germes isolados na secreção oral e no escarro são os mesmos. Em adição, doença dentária pré-existente está associada tanto à pneumonia adquirida na comunidade quanto à pneumonia hospitalar.<sup>4</sup> Assim, nos pacotes de cuidados para prevenção de PAV, a higiene oral é uma estratégia importante para minimizar a chance de aspiração, traqueobronquite e pneumonia.<sup>5</sup>

A recomendação das instituições e sociedades brasileiras de terapia intensiva, incluindo a Associação de Medicina Intensiva do Brasil e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, é que o cuidado oral em pacientes críticos, ventilados mecanicamente, seja realizado com clorexidina à 0,2%, por seus possíveis benefícios.<sup>6</sup> Porém, meta-análises de diversos estudos apresentaram conclusões contraditórias.<sup>7</sup> Algumas até encontraram benefício no uso de clorexidina oral, mas limitado a pacientes cirúrgicos e apenas em concentrações elevadas, isto é, à 2%.<sup>7,8</sup> Apesar disso, o uso deste agente foi generalizado no cuidado de higiene oral dos pacientes em ventilação mecânica, para prevenção de infecções, e recomendado por sociedades de terapia intensiva de diversos países.<sup>6,9-11</sup>

Klompas e colegas alertam para o risco de elevação de mortalidade e de eventos associados à ventilação mecânica com o uso de clorexidina no cuidado oral de pacientes em ventilação mecânica para prevenir PAV.<sup>12</sup> Algumas informações sobre o potencial dano da

clorexidina mostram um possível mecanismo de toxicidade pulmonar direta, decorrente de sua microaspiração, podendo gerar desde lesão pulmonar aguda até síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).<sup>13</sup>

Segundo Ricard e Lisboa<sup>5</sup>, dada a incerteza quanto à eficácia da clorexidina na descontaminação da orofaringe, redução de PAV, mudança na susceptibilidade dos patógenos à clorexidina e potencial dano relacionado à sua exposição, como reportado por Deschepper et al,<sup>14</sup> mais dados são urgentemente necessários para guiar estratégias preventivas de PAV.<sup>5</sup> Klompas, Price, Lisboa e outros pesquisadores consideram que o uso de clorexidina oral nesses pacientes tenha que ser avaliado por mais estudos.<sup>5,13,15</sup>

Submeteríamos, então, os pacientes a uma substância cuja eficácia é incerta e que oferece risco de morte?<sup>16</sup> Os intensivistas deveriam reconsiderar a clorexidina oral para prevenção de PAV?<sup>17</sup> Será que essa discussão poderia suscitar na busca por estratégias alternativas que proporcionem prática mais segura para o cuidado dos pacientes críticos?<sup>18</sup>

Considerando que a clorexidina oral é utilizada de forma indiscriminada no ambiente hospitalar<sup>11</sup> como um dos recursos para prevenção de PAV, o objetivo deste estudo foi verificar se os efeitos adversos dessa substância superam seus benefícios e avaliar a necessidade de estratégias alternativas a seu uso.

## 2 MÉTODOS

Esta revisão foi conduzida de acordo com a diretriz PRISMA (Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) e registrada no PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews) com o identificador 154518.

As estratégias de busca atenderam à questão de pesquisa de acordo com o formato PICO: População (Population): pacientes adultos internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI); Intervenção (Intervention): cuidado oral com clorexidina; Comparador (Comparison): não realização de higiene oral ou realização de higiene oral com outros agentes; e Desfecho (Outcome): PAV, eventos associados à ventilação mecânica, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), eventos adversos locais e sistêmicos, pneumonite, Insuficiência Respiratória Aguda e morte. Para esse propósito, pesquisaram-se bases de dados eletrônicas Excerpta Medica Database (EMBASE), PubMed/Medline, Biblioteca Virtual em Saúde, SciELO, Cochrane Library, Scopus, ScienceDirect, BioMed Central, Web of Science. Dados adicionais foram obtidos nos sítios eletrônicos da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Clinical Trials, Centers for Disease Control and Prevention, World Health Organization.

A pesquisa foi realizada com os termos “chlorhexidine”, “oral hygiene”, “mortality” e “pneumonia”, de abril de 2018 a novembro de 2019, e apresentou 1301 resultados. Os critérios de inclusão foram artigos publicados em inglês, espanhol ou português; diretrizes brasileiras e internacionais; publicações dos últimos cinco anos; publicações prévias a 2014 com dados marcantes sobre o assunto; diretrizes, artigos de revisão, ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, estudos comparativos com ou sem controles simultâneos, séries de casos, estudos descritivos, prospectivos, retrospectivos ou transversais. E, os de

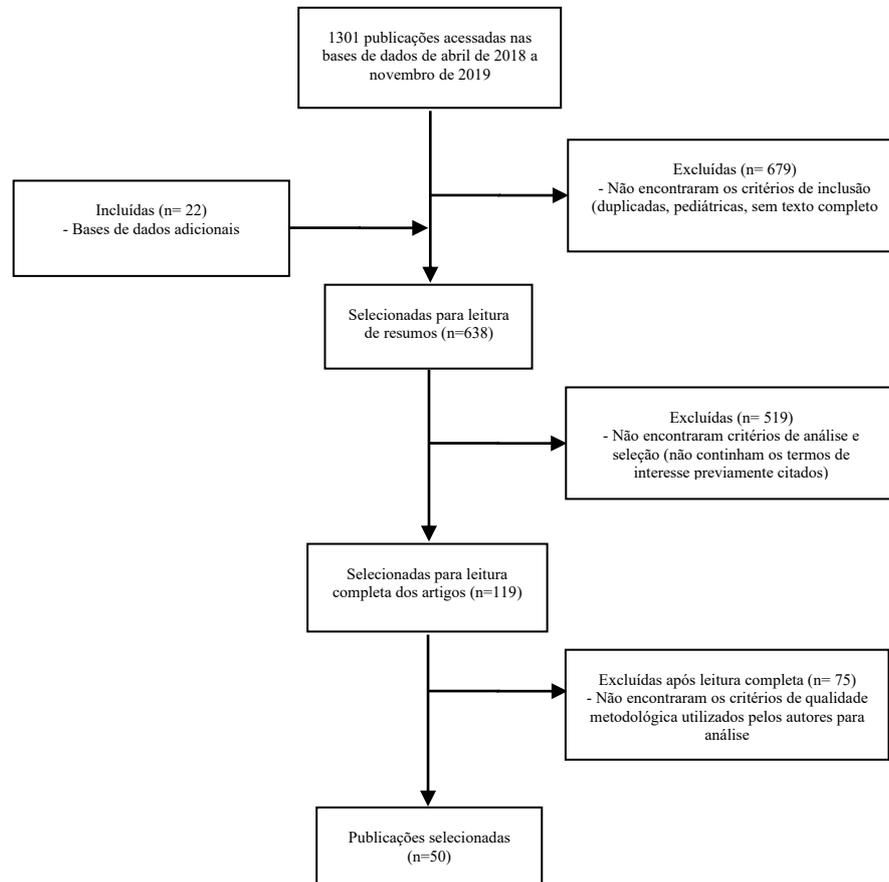
exclusão, indisponibilidade do texto completo na versão em inglês, português ou espanhol e referências publicadas para população pediátrica.

O processo de rastreio seguiu passos padronizados, sendo selecionadas, para análise do texto completo, as publicações que continham os termos de interesse: “prevention”, “ventilation associated pneumonia”, “aspiration pneumonia”, “acute respiratory syndrome”, “critical care” e “guidelines”. Dois autores independentemente acessaram as publicações, avaliaram títulos, resumos e resolveram desacordos por discussão e releitura.

O escore ICROMS (*Innovative tools for quality assessment: integrated quality criteria for review of multiple study designs*)<sup>19</sup> foi utilizado pelos autores para graduar a qualidade metodológica dos estudos. Estudos cuja qualidade considerou-se muito baixa não foram formalmente acessados, mas seus resultados sumarizados e usados para complementar a evidência de base.

Na revisão não foi possível realizar meta-análise ou avaliação formal de todo o corpo de evidência usando o sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment Development*) devido a uma ampla gama de resultados avaliados e a um alto grau de heterogeneidade nos modelos e métodos de estudo utilizados nos estudos incluídos. Após leitura completa e revisão, conforme consta na figura 1, selecionaram-se 50 publicações para análise qualitativa e sete, referentes especificamente à associação com mortalidade, para análise quantitativa.

Figura 1 – Pesquisa bibliográfica nas bases de dados.



Fonte: Os autores.

### 3 O DIGLUCONATO DE CLOREXIDINA É UM SAL DE CARÁTER ÁCIDO

Em 1946, a clorexidina foi criada pelos cientistas Rose e Swain, que procuravam um agente para curar a malária, mas fracassaram no seu objetivo, pela ineficiência do fármaco.<sup>20</sup> Em 1950, começou a ser utilizada como antisséptico no controle de bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e fungos.<sup>21</sup>

A clorexidina é uma base forte, mais estável na forma de sal, e os sais originalmente produzidos são o acetato de clorexidina e o hidrocloreto de clorexidina, que possuem baixa solubilidade em água e, por essa razão, foram substituídos pelo digluconato de clorexidina, que apresenta maior estabilidade (figura 2). O digluconato é o íon negativo e a clorexidina o íon positivo de caráter dicatiônico. O digluconato de clorexidina possui leve caráter ácido com pH variando de 5,5 a 6,0 e, apresenta assim, a habilidade de doar prótons.<sup>21</sup>

O digluconato de clorexidina é categorizado como substância antimicrobiana, antisséptico tópico e desinfetante, cuja ação está relacionada à ligação eletrostática entre as moléculas catiônicas do cátion clorexidina e à carga negativa da parede celular bacteriana. A clorexidina “C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>” adsorve-se à parede celular microbiana, causando alterações no equilíbrio osmótico e perda de componentes intracelulares; e possui uma taxa de 87% de vinculação com proteínas do plasma sanguíneo, ou seja, uma vez no sangue, apenas 13% estaria livre e em condições de ser excretada, elevando a meia-vida dessa substância.<sup>21</sup>



#### 4 RISCOS BIOLÓGICOS DA CLOREXIDINA ORAL: PRODUÇÃO DE RADICAIS LIVRES E AGENTES CARCINOGENÉTICOS

Barbin investigou, quimicamente, a clorexidina por meio de espectrofotometria de massas e cromatografia líquida. Neste estudo, o digluconato de clorexidina isolado foi decomposto em função do tempo, quando armazenado à temperatura de 36,5°C, em um período de observação de 14 dias, com formação de um grande número de diferentes subprodutos. Estes podem agir como radicais livres de oxigênio,<sup>21</sup> que afetam diretamente a síntese e estrutura das proteínas, síntese de DNA e mecanismos de reparo celular, enquanto aumentam TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  e MCP-1 que também são tóxicas para a célula; ou podem causar danos às células em virtude de sua própria identidade molecular como, por exemplo, no caso da para-cloro-anilina, que é agente carcinogênico em humanos e pertence ao grupo 2B da IARC (International Agency for Research on Cancer). Além da sua ação carcinogênica, a para-cloro-anilina é causadora de meta-hemoglobinemia, mais grave na vida fetal e neonatal.<sup>21</sup>

Barbin relatou que a clorexidina, ao ser usada no cuidado oral dos pacientes críticos, apresenta riscos biológicos, porque ela e seus subprodutos podem chegar aos tecidos periapicais dos dentes e, posteriormente, ao sistema linfático, sistema sanguíneo, fígado, trato digestivo, rins e trato urinário do paciente.<sup>21</sup> Em 2007, Yeung e colegas<sup>22</sup>, reportaram o fato de já terem sido relatadas aberrações cromossômicas, decorrentes da ruptura e fragmentação do DNA, em linfócitos e células epiteliais da boca de pacientes que faziam uso diário de enxaguatório bucal à base de digluconato de clorexidina a 0,2% por um período de 18 dias.<sup>22</sup> Zenhder, em 2006, declarou que a eficácia da clorexidina contra bactérias Gram-positivas, em experimentos de laboratório, pode estar causando uma superestimação da utilidade clínica desse agente antimicrobiano.<sup>23</sup> Além disso, o autor descreve que a clorexidina apresenta ação antimicrobiana residual, pois se liga reversivelmente às superfícies dentais, hidroxiapatita e

mucinas salivares, sendo liberada quando a concentração no meio se reduz; e essa atividade, denominada substantividade, intensifica seus potenciais prejuízos, ao manter o paciente sujeito aos seus efeitos por maior tempo.<sup>21</sup>

Bonarcosi e colegas demonstraram que a clorexidina é tóxica para uma variedade de células eucarióticas; e, dependendo da concentração e do tempo de exposição, pode interagir ou lesionar receptores de membrana, ao interferir na ligação do receptor aos lipopolissacarídeos; e pode ter efeito imunossupressor, em macrófagos expostos, uma vez que a produção de óxido nítrico, induzida pelos lipopolissacarídeos, é reduzida nos macrófagos como resultado da ação dessa substância na membrana plasmática.<sup>24</sup> Além disso, relataram que o digluconato de clorexidina é tóxico para macrófagos *in vitro* em concentrações 100 vezes menores que aquelas usadas na prática clínica, isto é, usualmente 0,2 a 0,5%.<sup>24</sup>

## 5 EFEITOS LOCAIS DA CLOREXIDINA ORAL

A clorexidina é um biguanídeo<sup>18</sup> que age sobre bactérias Gram-positivas e leveduras. Há clara evidência de que essa substância possa levar a ulcerações orais e outros danos locais<sup>25-27</sup> e, quanto maior suas concentrações, menor a tolerância.<sup>27,28</sup> Ela pode ser diretamente tóxica ou causar reações de hipersensibilidade,<sup>25,26,29,30</sup> contribuindo para lesão erosiva de mucosa<sup>5,27</sup> e predispondo a infecções e morte.<sup>9</sup>

## 6 CLOREXIDINA ORAL E SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO (SDRA)

A SDRA se caracteriza por lesão pulmonar inflamatória difusa aguda, que ocorre em resposta a um insulto pulmonar ou sistêmico e, invariavelmente, leva a anormalidades na troca gasosa e na mecânica pulmonar.<sup>31,32</sup> O dano alveolar difuso é considerado a principal característica histológica da fase aguda da doença.<sup>33</sup>

Hirata e Kurokawa descreveram um caso de uma mulher de 80 anos que ingeriu clorexidina e, 12 horas após, apresentou SDRA; e concluíram que a clorexidina apresenta potencial para SDRA fatal quando a aspiração ocorre.<sup>34</sup> Orito e colegas relataram a história de um paciente que faleceu por SDRA após inalar clorexidina e aventaram que o mecanismo foi dano por lesão pulmonar direta.<sup>35</sup> A toxicidade da clorexidina foi, então, avaliada em um estudo com ratos, expostos ao fármaco nas concentrações de 1%, 0,1% e 0,01%, sendo observada severa congestão dos alvéolos e capilares, hemorragia perivascular e interalveolar e infiltração das fibras de colágeno por células inflamatórias em até 28 a 84 dias da exposição à clorexidina, principalmente quando em concentrações maiores que 0,1%.<sup>36</sup>

Considerando o fato de substâncias ácidas terem o potencial de causar dano epitelial pulmonar, por mecanismos oxidativos, como no caso de ingestão de cloro<sup>37</sup> e aspiração de suco gástrico<sup>38</sup>, será que a clorexidina, também ácida não teria esse mesmo potencial?

## 7 HIGIENE ORAL COM CLOREXIDINA E RISCO DE EVENTOS ASSOCIADOS À VENTILAÇÃO MECÂNICA E MORTALIDADE

Os dados encontrados neste trabalho revelam que o cuidado oral com clorexidina está associado com maior risco de mortalidade<sup>13-15,39</sup> e de eventos associados à ventilação mecânica (EAV).<sup>4,40,41</sup> Isto foi evidenciado em meta-análises de ensaios clínicos randomizados<sup>13,15</sup>, análises observacionais entre as estratégias de prevenção de PAV e desfechos<sup>39,40,42</sup> e em uma análise observacional hospitalar,<sup>14</sup> conforme consta na tabela 1.

Quanto ao dano sistêmico, Klompas e colegas encontraram associação entre o uso de clorexidina oral, para prevenir PAV, e aumento de mortalidade em uso de ventilador (RR, 1,63; 95% CI, 1.15-2.31; p=0,06), apresentando como hipótese mais provável o desenvolvimento de SDRA após aspiração do fármaco.<sup>39</sup> Outros autores descrevem um possível mecanismo de toxicidade pulmonar direta.<sup>39,34</sup>

Deschepper e colegas analisaram 82.274 pacientes, dos quais mais de 11.000 (14%) receberam cuidado oral com clorexidina, e encontraram que uma baixa exposição (<300 mg) relacionou-se a aumento de mortalidade, principalmente entre pacientes com menor risco de morte.<sup>14</sup> Relataram que na população de um hospital geral o uso da clorexidina oral esteve significativamente associado ao incremento da mortalidade e que esses achados estimulam reconsiderar a prática de cuidado oral com clorexidina em populações de pacientes para os quais falta uma evidência de benefício.<sup>14</sup>

No Brasil, Azevedo e colegas fizeram um ensaio clínico de 2013 a 2016, com 438 pacientes admitidos em uma UTI na cidade de São Luís, e encontraram que o cuidado oral com clorexidina esteve associado com aumento, estatisticamente significante, da mortalidade.<sup>42</sup>

Tabela 1 – Estudos que analisaram o impacto do uso da clorexidina na higiene oral como estratégia para prevenir Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica e o impacto em mortalidade.

<b>Autor (ano)</b>	<b>Tipo de estudo/ Número de ensaios clínicos (antisséptico)</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Impacto da clorexidina em prevenir PAV/ClAV</b>	<b>Impacto em mortalidade</b>	<b>Outros resultados com o uso da clorexidina oral</b>
<b>Pillegi et al. (2011)<sup>50</sup></b>	Meta-análise/ 10 (clorexidina) e 1 (povidine-iodine)	3258	Redução significativa de PAV (RR 0,73; IC 95%: 0,63-0,84)	Não foi observado impacto em mortalidade	Não houve
<b>Li et al.<sup>11</sup> (2013)</b>	Meta-análise/ 10 (clorexidina) e 2 (povidine-iodine)	1269 (clorexidina) e 140 (povidine-iodine)	Redução significativa de PAV (RR 0,71; IC 95%: 0,54-0,94). Sem efetividade de povidine-iodine	Impacto em mortalidade não foi estatisticamente significativo	Sem diferenças na duração da ventilação mecânica ou tempo de permanência na Unidade de terapia intensiva (UTI)
<b>Price et al.<sup>15</sup> (2014)</b>	Meta-análise/ 11 (clorexidina)	2618	Não foi analisado	A clorexidina se associou a aumento estatisticamente significativo de mortalidade (OR 1,25; IC 95%: 1,05-1,50)	Não houve
<b>Klompas et al.<sup>13</sup> (2014)</b>	Meta-análise/ 16 (clorexidina)	3630 (1868 pacientes em estudos realizados em cirurgia cardíaca)	Menos PAV em pacientes com cirurgia cardíaca com o uso de clorexidina (RR 0,56; IC 95%: 0,41-0,77) mas sem diferença significativa em estudos duplo-cegos e em estudos em pacientes não submetidos à cirurgia cardíaca (RR 0,88; IC 95%: 0,66-1,16)	Elevação da mortalidade associada ao ventilador com o uso de clorexidina oral não estatisticamente significativo (RR 1,13; IC95% 0,99-1,29)	Sem diferenças na duração da ventilação mecânica ou permanência hospitalar ou na UTI
<b>Klompas et al.<sup>39</sup> (2016)</b>	Coorte retrospectiva	5539 pacientes consecutivos que receberam VM por mais de 3 dias	Clorexidina oral foi associada à redução de ClAV (RR 0,60; IC 95%: 0,36-1,00; P=0,05) e redução de PAV não estatisticamente significativa (RR 0,55; IC 95%: 0,27-1,14; p=0,11)	Clorexidina oral foi associada com incremento do risco de morte em ventilação mecânica, estatisticamente significativo (RR 1,36; IC 95%: 1,15-2,31; p=0,06)	Cuidado oral com clorexidina não afetou o tempo de extubação.

<b>Azevedo et al.<sup>42</sup> (2017)</b>	Ensaio Clínico	438 pacientes	Não foi analisado	Clorexidina oral foi associada com aumento estatisticamente significativo na mortalidade hospitalar (OR 9,09; IC95%: 1,11-74,25, p=0,03)	Não houve
<b>Deschepper et al.<sup>14</sup> (2018)</b>	Estudo observacional	82.274 pacientes, dos quais 11.138 (14%) receberam cuidado oral com clorexidina	Não foi analisado	Clorexidina oral foi associada com incremento do risco de morte, estatisticamente significativo (OR 2,92; IC 95%: 2,32-3,26). A associação foi maior em pacientes com mais baixo risco de morte.	O número estimado de pacientes necessários para se exporem ao resultado em uma fatalidade adicional foi 47,1 (IC 95%: 45,2-49,1). Em pacientes em ventilação mecânica, submetidos à cirurgia cardiotorácica ou vascular, clorexidina não apresentou interferência sobre mortalidade.

PAV: Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica. CIAV: Complicação infecciosa associada à ventilação mecânica.

## 8 EFEITOS ADVERSOS DA CLOREXIDINA ORAL SUPERAM SEUS BENEFÍCIOS?

Quanto à prevenção de PAV, estimava-se que o cuidado oral com clorexidina reduzia as taxas dessa infecção em 30%,<sup>13</sup> porém, segundo as recentes publicações, conforme relatado por Fernandez<sup>43</sup> e Klompas,<sup>13</sup> o uso desse agente parece não apresentar tal benefício<sup>16</sup>, nem mesmo em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca, o que contradiz as conclusões de prévios estudos que encontraram efeito protetor no cuidado oral com clorexidina nestes pacientes.<sup>13,43</sup> Não há sinal de prevenção de PAV com o uso da clorexidina na maioria dos ensaios individuais, nem sinais em meta-análises ou estudos duplo-cegos.<sup>13</sup> Rabello e colegas sugerem que a administração de clorexidina, para prevenção de PAV foi inconclusiva e que mais estudos seriam necessários.<sup>44</sup> Meta-análises atuais questionaram a eficácia dessa substância em prevenir PAV, nos pacientes críticos, e suscitaram a preocupação com possível incremento de resistência bacteriana, danos locais e sistêmicos.<sup>13,15</sup> Uma variedade de mecanismos têm sido propostos para a falta de efeito da clorexidina oral em prevenir PAV e, em alguns estudos, foi reportada uma redução da susceptibilidade à clorexidina em um quarto das bactérias isoladas responsáveis por pneumonia em pacientes críticos.<sup>45</sup>

Resumidamente, segundo os dados encontrados nas publicações analisadas, os autores relataram que: (1) a percepção de que a clorexidina oral previne PAV pode ser enviesada, uma vez que esse dado está presente apenas em meta-análises de estudos “open-label” e não em estudos duplo-cegos;<sup>17,43</sup> (2) a clorexidina apresenta efeitos adversos na mucosa oral;<sup>17,25-27,29,30</sup> (3) a clorexidina oral eleva o risco de mortalidade<sup>13-15,17,39</sup> e de eventos associados à ventilação mecânica (EAV)<sup>40,41</sup> e o mecanismo provável é o desenvolvimento de SDRA devido bronco-aspiração;<sup>13,19</sup> (4) alguns pacientes podem sofrer reações alérgicas, incluindo anafilaxia;<sup>25,29,30</sup> (5) o uso difundido da clorexidina oral pode estar envolvida na aquisição de resistência antimicrobiana por algumas bactérias;<sup>45</sup> (6) a clorexidina produz radicais livres e

está envolvida em mecanismos de citotoxicidade;<sup>21,24</sup> (7) estudos de espectrofotometria demonstraram que a clorexidina oral é decomposta em para-cloro-anilina, um agente carcinogênico;<sup>21</sup> (8) a clorexidina oral, mesmo em baixas concentrações, como à 0,2%, reduz a produção de óxido nítrico, que é um importante mediador celular do processo de cicatrização.<sup>40</sup>

## **9 DIRETRIZES MUNDIAIS DE PREVENÇÃO DE PNEUMONIA ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA EXCLUEM A CLOREXIDINA ORAL DOS SEUS PACOTES DE CUIDADOS**

A partir de 2017, várias sociedades internacionais (European Respiratory Society, European Society of Intensive Care Medicine, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases e Asociación Latinoamericana del Torax) têm retirado a clorexidina oral de seus pacotes para prevenção de pneumonia associada à ventilação mecânica.<sup>46,47</sup>

Na Espanha, segundo dados de 2018, o Comitê Consultivo do Ministério da Saúde e do Consumidor, para Projeto de Segurança em Pacientes Críticos, fez uma adenda retirando a obrigatoriedade do uso da clorexidina oral das suas recomendações.<sup>43</sup>

A diretriz americana para prevenção de PAV publicou atualizações, a partir das recomendações de 2014 do SHEA (Society of Healthcare Epidemiology of America) e do IDSA (Infectious Diseases Society of America), recomendando que o cuidado com clorexidina oral em adultos apresenta qualidade de evidência equivocada, para pacientes que não estão em pós operatório de cirurgia cardíaca e que seu uso em adultos deveria ser indicado para outras razões que não prevenção de PAV, e que nas crianças e recém-nascidos não é geralmente recomendado devido a inadequados dados de riscos.<sup>7</sup>

Em 2019, no Canadá, as Unidades de Terapia Intensiva de Toronto adotaram um protocolo de retirada gradual da clorexidina oral do cuidado de pacientes críticos. O estudo CHORAL (Cluster randomized controlled trial of the de-adoption of oral chlorhexidine prophylaxis and implementation of an oral care bundle for mechanically ventilated critically ill patients) vai avaliar o impacto desse protocolo na mortalidade, complicações infecciosas relacionadas ao ventilador e estado de saúde oral.<sup>9</sup>

## 10 PERSPECTIVAS E ESTUDOS EM ANDAMENTO

Uma recente publicação, de um grande ensaio clínico randomizado (R-GNOSIS trial), falhou em avaliar a segurança da clorexidina oral. O ensaio reportou que, em 6 meses de cuidado oral com clorexidina a 2%, houve um risco relativo de 1,13 de mortalidade em 28 dias, comparado com o cuidado com clorexidina a 0,12%; porém não comparou clorexidina de baixa concentração com placebo.<sup>49</sup> Dale e colegas relataram que, diante da possibilidade de danos e ausência de comprovado benefício da clorexidina oral, para prevenção de PAV, a mais adequada medida é sua suspensão imediata.<sup>9</sup> Bouadma e Klompas afirmam que, no momento, é melhor remover a clorexidina dos regimes de cuidado oral<sup>17,49</sup> e o último sugere que escovação e cuidado oral com água estéril pode ser a escolha mais prudente, até que mais dados estejam disponíveis.<sup>49</sup> Assim, segundo estes autores o uso da clorexidina oral em pacientes críticos não parece mais justificado, uma vez que possibilita riscos.<sup>27,17,49</sup>

Entretanto, o método mais adequado para avaliar a eficácia e segurança de qualquer medicamento para uma doença é um estudo randomizado duplo-cego. O estudo Cuidado Oral em Paciente Crítico (COPC, RBR-7p6568) é um ensaio clínico brasileiro que avalia o cuidado oral dos pacientes críticos e está em fase de desenvolvimento na UTI do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. Seus resultados poderão preencher lacunas no conhecimento e auxiliar na definição de qual antisséptico oral seria mais eficiente e seguro.

## 11 CONCLUSÃO

Esta revisão mostra os achados de diversos autores, os quais relatam que a clorexidina oral pode não prevenir pneumonia associada à ventilação mecânica, aumentar a incidência de eventos relacionados à ventilação mecânica e, até mesmo, a mortalidade.<sup>39</sup> Além de levar à formação de vários subprodutos reativos, como a para-cloro-anilina, que oferecem risco à integridade genética das células do hospedeiro e incrementam o potencial carcinogênico.<sup>21</sup>

Sugere-se que, para o presente, dada a falta de evidência de benefício em estudos duplo cegos<sup>4,18</sup> e a existência de múltiplos sinais independentes sugerindo a possibilidade de dano, o princípio da não-maleficência deveria ser seguido,<sup>18</sup> removendo-se a clorexidina oral dos cuidados para prevenção de PAV até que mais dados estejam disponíveis,<sup>13,17,41,49</sup> e, considerando o possível risco de resistência bacteriana,<sup>45</sup> antissépticos alternativos necessitam ser desenvolvidos e testados.<sup>20</sup>

## 12 REFERÊNCIAS

- 1 Dalmora CH, Deutschendorf C, Nagel F, dos Santos RP, Lisboa T. Defining ventilator-associated pneumonia: a (de)construction concept. *Rev Bras de Ter Intensiva*. 2013;25(2):81-6. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20130017> PMID:23917971 PMCID:PMC4031830
- 2 Ramirez-Estrada S, Lagunes L, Lopez YP, et al. EU-VAE Study Investigators Group Assessing predictive accuracy for outcomes of ventilator-associated events in an international cohort: the EUVAE study. *Intensive Care Med*. 2018;44(8):1212-1220. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5269-7> PMID:30003304
- 3 WHO, Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. A systematic review of the literature ISBN 978 92 4 150150 7 (NLM classification: WX 167), World Health Organization 2011 Publications of the World Health Organization are available on the WHO web site ([www.who.int](http://www.who.int)) or can be purchased from WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int)). Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/80135/9789241501507\\_eng.pdf;jsessionid=031E07C9AD6444048C295D59D0B9F670?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/80135/9789241501507_eng.pdf;jsessionid=031E07C9AD6444048C295D59D0B9F670?sequence=1)
- 4 Kallet RH. Ventilator Bundles in Transition: From Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia to Prevention of Ventilator-Associated Events. *Respir Care*. 2019; 64(8):994-1006. Disponível em: <https://doi.org/10.4187/respcare.06966> PMID:31346074
- 5 Ricard JD, Lisboa T. Caution for chlorhexidine gluconate use for oral care: insufficient data. *Intensive Care Med*. 2018; 44 (7):1162-1164. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5217-6> PMID:29766214
- 6 Agência Nacional de Vigilância Sanitária: Medidas de Prevenção de Infecção Relacionada à assistência à Saúde. [citado em 2017]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/3507912/Caderno+4+-+Medidas+de+Preven%C3%A7%C3%A3o+de+Infec%C3%A7%C3%A3o+Relacionada+%C3%A0+Assist%C3%Aancia+%C3%A0+Sa%C3%BAde/a3f23dfb-2c54-4e64-881c-fccf9220c373>
- 7 Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014; 35(8):915-936. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/677144> PMID:25026607
- 8 Labeau SO, Van de Vyver K, Brusselsaers N, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Dis*. 2011;11(11):845-854. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70127-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70127-X)
- 9 Dale CM, Rose L, Carbone S, et al. Protocol for a multi-centered, stepped wedge, cluster randomized controlled trial of the de-adoption of oral chlorhexidine prophylaxis and implementation of an oral care bundle for mechanically ventilated critically ill patients: the

CHORAL study. *Trials*. 2019;20(1):603. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3673-0> PMID:31651364 PMCID:PMC6814100

10 Shi Z, Xie H, Wang P, et al. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD008367. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008367.pub2>

11 Li J, Xie D, Li A, et al. Oral topical decontamination for preventing ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hosp Infect*. 2013;84:283-293. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2013.04.012> PMID:23846238

12 Klompas M. What is new in the prevention of nosocomial pneumonia in the ICU? *Curr Opin Crit Care*. 2017;23:378-384. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000443> PMID:28759469

13 Klompas M, Speck K, Howell MD, Greene LR, Berenholtz SM. Reappraisal of routine oral care with chlorhexidine gluconate for patients receiving mechanical ventilation: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2014;174:751-761. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.359> PMID:24663255

14 Deschepper M, Waegeman W, Eeckloo K, Vogelaers D, Blot S. Effects of chlorhexidine gluconate oral care on hospital mortality: a hospital-wide, observational cohort study. *Intensive Care Med*. 2018;44(7):1017-1026. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5171-3> PMID:29744564 PMCID:PMC6061438

15 Price R, MacLennan G, Glen J. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2014;348:g2197. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.g2197> PMID:24687313 PMCID:PMC3970764

16 Hua F, Xie H, Worthington HV, Furness S, Zhang Q, Li C. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD008367. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008367.pub3> PMCID:PMC6460950

17 Bouadma L, Klompas M. Oral care with chlorhexidine: beware! *Intensive Care Med*. 2018;44(7):1153-1155. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5221-x> PMID:29808343

18 Bouadma L, Karpanen T, Elliott T. Chlorhexidine use in adult patients on ICU. *Intensive Care Med*. 2018;44(12):2232-2234. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5137-5> PMID:29600393

19 Zingg W, Castro-Sanchez E, Secci FV, et al. Innovative tools for quality assessment: integrated quality criteria for review of multiple study designs (ICROMS). *Public Health*. 2016;133:19-37. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2015.10.012> PMID:26704633

- 20 Rose FL, Swain G. Bisdiguánides having antibacterial activity. *J Chem Soc.* 1956; 4422-4425. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/jr9560004422>
- 21 Barbin EL. Análise química da clorexidina misturada ou não ao hidróxido de cálcio [Internet] [text]. Universidade de São Paulo; 2008 [citado 1o de dezembro de 2019]. Disponível em: <https://teses.usp.br/teses/disponiveis/58/58133/tde-30062008-115416/pt-br.php>
- 22 Yeung SY, Huang CS, Chan CP, et al. Antioxidant and pro-oxidant properties of chlorhexidine and its interaction with calcium hydroxide solutions. *Int Endod J.* 2007;40(11):837-44. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2591.2007.01271.x> PMID:17877724
- 23 Zehnder M. Root Canal Irrigants. *J Endod.* 2006;32(5):389-398. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.joen.2005.09.014> PMID:16631834
- 24 Bonarcosi C, Raddi MSG, Carlos IX. Cytotoxicity of chlorhexidine digluconate to murine macrophages and its effect on hydrogen peroxide and nitric oxide induction. *Braz J Med Biol Res.* 2014;37(2):207-212. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2004000200007> PMID:14762575
- 25 Odedra KM, Farooque S. Chlorhexidine: an unrecognised cause of anaphylaxis. *Postgrad Med J.* 2014;90:709-714. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2013-132291> PMID:25352674
- 26 Skoglund LA, Holst E. Desquamative mucosal reactions due to chlorhexidine gluconate. Report of 3 cases. *Int J Oral Surg.* 1982;11:380-382. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0300-9785\(82\)80062-8](https://doi.org/10.1016/S0300-9785(82)80062-8)
- 27 Plantinga NL, Wittekamp BHJ, Leleu K, et al. Oral mucosal adverse events with chlorhexidine 2% mouthwash in ICU. *Intensive Care Med.* 2016;42:620-621. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4217-7> PMID:26850333 PMCid:PMC5413521
- 28 Kampf G. Acquired resistance to chlorhexidine-is it time to establish an 'antiseptic stewardship' initiative? *J Hosp Infect.* 2016;94:213-227. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.08.018> PMID:27671220
- 29 Garvey LH, Kroigaard M, Poulsen LK, et al. IgE-mediated allergy to chlorhexidine. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:409-415. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.04.029> PMID:17559915
- 30 Opstrup MS, Malling HJ, Kroigaard M, et al. Standardized testing with chlorhexidine in perioperative allergy-a large single-centre evaluation. *Allergy.* 2014;69:1390-1396. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/all.12466> PMID:24957973
- 31 Garcia CSNB, Pelosi P, Rocco PRM. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: are they different? *Rev Bras Ter Intensiva.* 2008;20(2):178-83.

Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-507X2008000200011> PMID:25307007

32 Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res*. 2019;6(1):e000420. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000420> PMID:31258917 PMCID:PMC6561387

33 Rios F, Iscar T, Cardinal-Fernández P. What every intensivist should know about acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(3):354-63. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20170044> PMID:28977098 PMCID:PMC5632979

34 Hirata K, Kurokawa A. Chlorhexidine gluconate ingestion resulting in fatal respiratory distress syndrome. *Vet Hum Toxicol*. 2002;44:89-91. Disponível em: PMID: 1193151

35 Orito K, Hashida M, Hirata K, Kurokawa A, Shirai M, Akahori F. Effects of single intratracheal exposure to chlorhexidine gluconate on the rat lung. *Drug Chem Toxicol*. 2006;29:1-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/01480540500408416> PMID:16455586

36 Xue Y, Zhang S, Yang Y, et al. Acute pulmonary toxic effects of chlorhexidine (CHX) following an intratracheal instillation in rats. *Hum Exp Toxicol*. 2011;30:1795-1803. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0960327111400104> PMID:21339254

37 Matos AM, Oliveira RR de, Lippi MM, Takatani RR, Oliveira W de. Use of noninvasive ventilation in severe acute respiratory distress syndrome due to accidental chlorine inhalation: a case report. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(1):105-10. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20170015> PMID:28444079 PMCID:PMC5385992

38 Mandell LA, Niederman MS. Aspiration Pneumonia. *N Eng J Med*. 2019;380(7):651-663. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1714562> PMID:30763196

39 Klompas M, Li L, Kleinman K, Szumita PM, Massaro AF. Associations between ventilator bundle components and outcomes. *JAMA Intern Med*. 2016;176(9):1277-1283. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.2427> PMID:27428482

40 Harris BD, Thomas GA, Greene MH, Spires SS, Talbot TR. Ventilator bundle compliance and risk of ventilator-associated events. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;39(6):637-643. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/ice.2018.30> PMID:29770752

41 Klompas M. Oropharyngeal decontamination with antiseptics to prevent ventilator-associated pneumonia: rethinking the benefits of chlorhexidine. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38:381-390. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0037-1602584> PMID:28578560

42 Azevedo JR, Montenegro WS, Sousa CA, et al. Ventilator-associated events: prevalence, outcome, and preventability. *Intensive Care Med Exp*. 2017;5(Suppl 2):44. Disponível em: <https://icm-experimental.springeropen.com/track/pdf/10.1186/s40635-017-0151-4>

43 Fernández Moreno I. Los cuidados con clorhexidina bucal en la prevención de la neumonía asociada a ventilación mecánica a debate. *Enferm Intensiva*. 2018;29:187-188.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.enfi.2018.10.002>

44 Rabello F, Araújo VE, Magalhães S. Effectiveness of oral chlorhexidine for the prevention of nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia in intensive care units: Overview of systematic reviews. *Int J Dent Hyg.* 2018;16(4):441-449. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/idh.12336> PMID:29473687

45 La Combe B, Bleibtreu A, Messika J et al. Decreased susceptibility to chlorhexidine affects a quarter of *Escherichia coli* isolates responsible for pneumonia in ICU patients. *Intensive Care Med.* 2018; 44(4):531-533. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5061-8> PMID:29379992

46 Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Torax (ALAT). *Eur Respir J.* 2017; 50(3):pii1700582. Disponível em: <https://doi.org/10.1183/13993003.00582-2017> PMID:28890434

47 Loechesa, I M, Rodriguez A H, Torres, A. New guidelines for hospital-acquired pneumonia/ ventilator-associated pneumonia: USA vs. Europe. *Current Opinion Critical Care.* 2018;24:347-352. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000535> PMID:30063491

48 Cruse P, Knight SL, Brozek JL. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *IDSA Guidelines. Clin Infect Dis.* 2016;63(5):e61-e111. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw353> PMID: 27418577 PMID: PMC4981759

49 Klompas M. Prevention of Intensive Care Unit-Acquired Pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(4):548-57. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1695783> PMID:31585480

50 Pileggi C, Bianco A, Flotta D, Nobile CG, Pavia M. Prevention of ventilator-associated pneumonia, mortality and all intensive care unit acquired infections by topically applied antimicrobial or antiseptic agents: a meta-analysis of randomized controlled trials in intensive care units. *Crit Care.* 2011;15(3):R155-R155. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/cc10285> PMID:21702946 PMID: PMC3219029