

Para: Uso de clorexidina 2% gel e escovação mecânica na higiene bucal de pacientes sob ventilação mecânica: efeitos na pneumonia associada a ventilador

To: The use of 2% chlorhexidine gel and toothbrushing for oral hygiene of patients receiving mechanical ventilation: effects on ventilator-associated pneumonia

Ao Editor

Foi publicado na Rev Bras Ter Intensiva 2012;24(4):369-74 o artigo intitulado “Uso de gel de clorexidina e escovação dental para higiene dental em pacientes sob ventilação mecânica: efeitos na pneumonia associada a ventilador”.⁽¹⁾ Embora os pesquisadores tenham encerrado o estudo em razão de futilidade do método aplicado, os resultados irrealistas do estudo nos inspiraram a escrever a presente missiva. O mencionado artigo teve os seguintes problemas fundamentais científicos e técnicos:

- A clorexidina pertence à família das biguanidas com substituição N1, N5. Em pH fisiológico, o produto pode servir como antisséptico na manutenção da higiene oral. Além do mais, a aplicação de solução de clorexidina 0,12% é necessária para a cicatrização e a regeneração dos tecidos orais.⁽²⁾ Os efeitos antibacterianos de enxaguantes orais contendo solução de clorexidina 0,1% foram bem documentados em diversos estudos clínicos.⁽³⁾ Os efeitos bactericidas dos sais de clorexidina são atribuídos à dissociação e à liberação de cátions de clorexidina com carga positiva. Os cátions liberados, então, ligam-se às paredes celulares bacterianas negativamente carregadas. Portanto, enquanto a clorexidina tem propriedades antissépticas em baixas concentrações ($\leq 0,12\%$), em concentrações elevadas ($>0,15\%$) é um desinfetante capaz de provocar ruptura e morte celular.⁽⁴⁾ Lamentavelmente, os prezados autores não esclarecem o tipo e a potência do composto de clorexidina aplicado.
- Com base nos dados disponíveis, em razão da natureza catiônica da clorexidina, sua eficácia como potente desinfetante é reduzida na presença de soro, sangue, pus, sabões e outros compostos aniônicos. Contudo, os autores não consideraram tais efeitos na preparação em gel.⁽⁵⁾
- O tamanho da amostra e os métodos estatísticos aplicados foram inadequados. Além disso, a metodologia não foi discutida de forma abrangente. Os autores não parecem ter se beneficiado dos numerosos artigos, valiosos e relevantes, publicados a esse respeito.
- No estudo em questão, os pacientes foram divididos em dois grupos: placebo e intervenção. Idealmente, deveria haver um grupo controle adicional, que deixasse de receber placebo e intervenção.
- Os autores determinaram que as incidências de pneumonia associada ao ventilador (PAV) foram de 45,8% no grupo placebo e de 64,3% no grupo de intervenção. Contudo, a incidência de PAV na ausência do placebo ou intervenção não foi determinada. Embora o aumento do crescimento bacteriano na cavidade oral em razão da presença de substâncias orgânicas do gel pudesse ser responsável pelas incidências mencionadas, a razão exata não pode ser esclarecida. Se os pesquisadores tivessem delineado corretamente

Conflitos de interesse: Nenhum.

Autor correspondente:

Ramezan Ali Ataee
 Departamento de Microbiologia Clínica
 Baqiyatallah University of Medical Sciences
 Mollasadra Ave., Tehran, IR Iran
 Caixa Postal: 19395-5487
 Telefone: 00982190418
 E-mail: ataee@bmsu.ac.ir; ataee216@gmail.com

DOI: 10.5935/0103-507X.20140068

o estudo, examinando três grupos (intervenção, placebo e controle), poderiam ter comparado os resultados entre todos eles e compreenderiam as razões subjacentes à falha de sua abordagem.

- Embora tenha sido demonstrado que a clorexidina 1% exerce efeitos antissépticos, os autores utilizaram clorexidina 2% em gel sem qualquer razão particular. É possível que os materiais básicos presentes durante o preparo do gel tivessem componentes aniônicos que poderiam ter afetado a atividade catiônica intrínseca da clorexidina. Na verdade, a modificação da formulação em gel poderia ter levado a resultados diferentes. Estudos prévios indicaram que extratos naturais de *Morinda citrifolia* e *Aloe vera*, assim como de papaína, apresentaram atividades diferentes.⁽⁶⁾

Os efeitos destrutivos da clorexidina na mucosa oral podem ter sido responsáveis pelas taxas mais elevadas de infecção no grupo intervenção, quando comparado ao grupo

placebo. Em outras palavras, o gel pode ter facilitado o crescimento bacteriano ao destruir uma das mais importantes barreiras defensivas. Além do mais, reações entre a clorexidina e os componentes do gel podem ter acelerado o crescimento bacteriano, ao fornecerem nutrientes.

Apesar de tudo, considerando um ponto de vista de higiene oral, a clorexidina é considerada crucial para prevenção de pneumonia e infecções bucais. Assim, estudos nessa área devem focalizar-se tanto nas vantagens quanto nas desvantagens desse antisséptico oral. Essa avaliação não apenas incrementará a compreensão dos membros da equipe médica e pesquisadores dos fatos existentes, como também dará fundamentação para futuras pesquisas.

Ramezan Ali Ataee

Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, IR of Iran

REFERÊNCIAS

1. Meinberg MC, Cheade MF, Miranda AL, Fachini MM, Lobo SM. The use of 2% chlorhexidine gel and toothbrushing for oral hygiene of patients receiving mechanical ventilation: effects on ventilator-associated pneumonia. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(4):369-74.
2. Zadik Y. Algorithm of first-aid management of dental trauma for medics and corpsmen. *Dent Traumatol*. 2008;24(6):698-701.
3. Lang NP, Brex MC. Chlorhexidine digluconate-an agent for chemical plaque control and prevention of gingival inflammation. *J Periodont Res*. 1986;21(Suppl 16):74-89.

4. Leikin, JB, Paloucek FP, editors. *Poisoning and toxicology handbook*. 4th ed. New York: Informa; 2008. Chlorhexidine gluconate. p. 183-4.
5. Hugo WB. Disinfection mechanisms. In: Russell AD, Hugo WB, Ayliffe GA, editors. *Principles and practice of disinfection, preservation and sterilization*. 3rd ed. Oxford: Blackwell Science; 1999. p. 258-83
6. Bhardwaj A, Ballal S, Velmurugan N. Comparative evaluation of the antimicrobial activity of natural extracts of *Morinda citrifolia*, papain and aloe vera (all in gel formulation), 2% chlorhexidine gel and calcium hydroxide, against *Enterococcus faecalis*: An in vitro study. *J Conserv Dent*. 2012;15(3):293-7.

RESPOSTA DOS AUTORES

Agradecemos os comentários do Dr. Ali Ataee e a oportunidade de contribuir para a discussão desse importante tópico. A solução de clorexidina tem sido utilizada como agente anti-infeccioso na medicina dental, tanto como enxaguante como na formulação em gel. As razões que nos levaram a escolher a formulação de clorexidina em gel 2% no estudo “Uso de gel de clorexidina e escovação dental para higiene dental em pacientes sob ventilação mecânica: efeitos na pneumonia associada a ventilador”⁽¹⁾ estão especificamente relacionadas a esse subgrupo de pacientes gravemente enfermos mecanicamente ventilados, nos quais um cuidado homogêneo efetivo da mucosa oral não poderia ser assegurado pelo uso de soluções enxaguantes em longo prazo. Além disso, quando se usam soluções aquosas na higiene oral desses pacientes, há

um risco maior de extubação, assim como o temor de aspiração brônquica.

Dois estudos prévios utilizaram clorexidina 2% e demonstraram redução da incidência de pneumonia associada a ventilador (PAV) no grupo tratado.^(2,3) Embora a descontaminação oral com concentrações baixas de clorexidina (0,12% a 0,2%) tenha sido considerada eficaz na prevenção de pneumonia em pacientes submetidos a cirurgia cardiotorácica, a clorexidina 2% foi testada em um estudo *in vitro* demonstrando melhor atividade contra bactérias resistentes a múltiplos fármacos, inclusive *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina.⁽³⁾ Neste estudo, a taxa de colonização orofaríngea com bacilos *Gram*-negativos foi reduzida, ou o

início da colonização foi retardado em pacientes que receberam clorexidina 2% como enxaguante oral.⁽³⁾ Esses patógenos resistentes a múltiplos fármacos são atualmente os agentes mais prevalentes como causadores de PAV em pacientes de cirurgia não cardíaca e de trauma. De fato outros autores consideraram que o uso de clorexidina 2% poderia ser mais eficaz na redução da incidência de PAV.⁽⁴⁾ Especulamos que o antimicrobiano em formulação farmacêutica mais concentrada, em gel, seria retido por mais tempo na mucosa, sendo mais eficaz e menos lesivo.

Em nossa opinião é possível, mas não provável, que os efeitos lesivos locais da clorexidina na mucosa oral fossem responsáveis pelo aumento das infecções. Em um estudo de Tantipong et al.⁽³⁾, um total de 9,8% dos pacientes que receberam clorexidina 2% como solução oral desenvolveu irritação da mucosa. Nesse estudo, a irritação ocorreu por causa do atrito vigoroso na mucosa orofaríngea com gaze embebida em solução de clorexidina 2%, tendo sido resolvida após a equipe ser instruída a fazer a limpeza da mucosa orofaríngea de forma mais delicada. Em nosso estudo, os profissionais de saúde estavam atentos a esse efeito colateral e foram instruídos a cessar o uso da solução oral de clorexidina 2% se ocorresse qualquer evento adverso relacionado ao uso do gel. Além disso, uma das autoras (MCAM), uma cirurgiã dentista, avaliou os pacientes diariamente para avaliar a presença de irritação e o acúmulo de gel.

Gostaríamos de voltar a enfatizar que este é um estudo piloto que foi interrompido na primeira análise interina, e o tamanho pequeno da amostra é uma limitação muito importante.⁽¹⁾ Concordamos totalmente que um delineamento fatorial seria a escolha ideal. Com este elegante delineamento, Munro et al. relataram que a escovação dental isoladamente não reduz a ocorrência de pneumonia associada a ventilador, e a combinação da escovação dental com aplicação oral com clorexidina 0,12% duas vezes ao dia não proporcionou benefício adicional

ao uso isolado de clorexidina.⁽⁵⁾ Apesar disso, cremos que, apesar de suas limitações, nosso estudo pode ajudar outros investigadores a delinarem seus próprios estudos.

Apesar de nossos resultados contraditórios, não duvidamos que o uso de enxaguante oral ou gel de clorexidina pode reduzir a taxa de pacientes em risco de PAV, já que mesmo uma simples aplicação diária de clorexidina na cavidade oral reduziu significativamente o escore clínico pulmonar e consequentemente a PAV, em pacientes de trauma.⁽⁶⁾ Recente metanálise de 5.375 pacientes concluiu que cuidados de higiene oral, que incluem enxaguante oral ou gel de clorexidina, associam-se com redução de 40% das tendências a desenvolver pneumonia associada ao ventilador em adultos gravemente enfermos.⁽⁷⁾ Entretanto, cremos que, nesse grupo particular de pacientes intubados e sob ventilação mecânica, ainda não foram definidas as melhores práticas assistenciais. Como discutimos neste artigo, a escovação manual aplicada por um cuidador poderia aumentar o risco de eventos adversos e taxa de PAV, ao romper a barreira mucosa e disseminar patógenos para a corrente sanguínea ou cavidade oral. Mais ainda, cremos fortemente que a escovação dental sem controle da pressão do balão do tubo endotraqueal, antes e após a higiene oral, pode aumentar o risco de microaspirações, conforme sugerido por Vieira et al.⁽⁸⁾ É interessante que, em recente revisão sistemática e metanálise de estudos avaliando pneumonia associada a ventilador, concluiu-se que, em pacientes gravemente enfermos intubados e ventilados mecanicamente, a escovação dental não reduz, de forma significativa, os riscos gerais de pneumonia associada a ventilador bem como não teve qualquer efeito na mortalidade ou duração da permanência.⁽⁹⁾

Maria Cristina de Avila Meinberg, Maria de Fátima Meinberg Cheade, Amanda Lucia Dias Miranda, Marcela Mascaro Fachini, Suzana Margareth Lobo
Departamento de Terapia Intensiva, Hospital de Base de São José do Rio Preto - São José do Rio Preto (SP).

REFERÊNCIAS

1. Meinberg MC, Cheade MF, Miranda AL, Fachini MM, Lobo SM. The use of 2% chlorhexidine gel and toothbrushing for oral hygiene of patients receiving mechanical ventilation: effects on ventilator-associated pneumonia. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(4):369-74.
2. Koeman M, van der Ven AJ, Hak E, Joore HC, Kaasjager K, de Smet AG, et al. Oral decontamination with chlorhexidine reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(12):1348-55.
3. Tantipong H, Morkchareonpong C, Jaiyindee S, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial and meta-analysis of oral decontamination with 2% chlorhexidine solution for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29(2):131-6.
4. 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 Afr J Crit Care*. 2011;27(2):48-56.
5. Munro CL, Grap MJ, Jones DJ, McClish DK, Sessler CN. Chlorhexidine, toothbrushing, and preventing ventilator-associated pneumonia in critically ill adults. *Am J Crit Care*. 2009;18(5):428-37; quiz 438.
6. Grap MJ, Munro CL, Hamilton VA, Elswick RK Jr, Sessler CN, Ward KR. Early, single chlorhexidine application reduces ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Heart Lung*. 2011;40(5):e115-22.
7. Richards D. Oral hygiene regimes for mechanically ventilated patients that use chlorhexidine reduce ventilator-associated pneumonia. *Evid Based Dent*. 2013;14(3):91-2.
8. Vieira DF. Implantação de protocolo de prevenção da pneumonia associada à ventilação mecânica: impacto do cuidado não farmacológico [tese] Rio Grande do Sul: Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2009.
9. Alhazzani W, Smith O, Muscedere J, Medd J, Cook D. Toothbrushing for critically ill mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials evaluating ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2013;41(2):646-55.