

- 12.N.C.; COTMAN, C.W. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity.[Internet]. Trends in Neurosci-ence. Vol 25 N° 6 pag: 295-301. [Ano 2002]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12086747/>.
- 13.lughetti L, Lucaccioni L, Fugetto F, Predieri B, Berardi A, Ferrari F. Brain-derived neurotrophic factor and epilepsy: a systematic review.[Internet]. Neuropeptides. [Ano 2018 Sep 20]. pii: S0143-4179(18)30065-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30262417/>.
- 14.Liu S. Neurotrophic factors in enteric physiology and pathophysiology. [Internet]. Neurogastroenterol Motil. [Ano 2018 Oct;30]. (10):e13446. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30259610/>.
- 15.Mes D, von Krogh K, Gorissen M, Mayer I, Vindas MA. Neurobiology of Wild and Hatchery-Reared Atlantic Salmon: How Nurture Drives Neuroplasticity.[Internet]. Front Behav Neurosci. [Ano 2018 Sep 11];12:210. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6141658/>.
- 16.Hung CL, Tseng JW, Chao HH, Hung TM, Wang HS. Effect of Acute Exercise Mode on Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Task Switching Performance. J Clin Med. [Internet]. [Ano 2018 Sep 24];7(10). pii: E301. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30249981/>.
- 17.Flavia carvalho, Vanessa pereira e LUAN DINIZ. Glia: dos velhos conceitos às novas funções de hoje e as que ainda virão. [Internet]. Revista de neurociências estudos avançados 27 (77), [Ano janeiro de 2013]. [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142013000100006#:~:text=Hoje%2C%20sabemos%20que%20as%20c%C3%A9lulas,-desenvolvimento%20quanto%20no%20indiv%C3%ADduo%20adulto.&text=Como%20veremos%20neste%20estudo%2C%20os,na%20modula%C3%A7%C3%A3o%20do%20ambiente%20sin%C3%A1ptico](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-40142013000100006#:~:text=Hoje%2C%20sabemos%20que%20as%20c%C3%A9lulas,-desenvolvimento%20quanto%20no%20indiv%C3%ADduo%20adulto.&text=Como%20veremos%20neste%20estudo%2C%20os,na%20modula%C3%A7%C3%A3o%20do%20ambiente%20sin%C3%A1ptico.).
- 18.Bisht K, Sharma K, Tremblay MÈ. Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease: Roles of microglia-mediated synaptic remodeling, inflammation, and oxidative stress.[Internet]. Neurobiol Stress. [Ano 2018 May 19];9:9-21. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352289518300079>.
- 19.Lucélia Justino Borges, Tânia R. Bertoldo Benedetti, Giovana Zarpellon. EXERCÍCIO FÍSICO, DÉFICITS COGNITIVOS E APTIDÃO FUNCIONAL DE IDOSOS USUÁRIOS DOS CENTROS DE SAÚDE DE FLORIANÓPOLIS. [Livro]. Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde • Volume 13, Número 3, 2008.
- 20.Tânia R Bertoldo Benedetti, Lucélia Justino Borges, Edio Luiz Petroski Lúcia Hisako Takase Gonçalves. Atividade física e estado de saúde mental de idosos.[Internet]. Rev Saúde Pública [Ano fevereiro de 2008];42(2):302-7. https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102008000200016.
- 21.Andy Petroianu, Henrique Xavier de Miranda Capanema, Mariana Moura Quintão Silva. Atividade física e mental no risco de demência em Idosos. [Internte]. J Bras Psiquiatr. [Ano 2010];59(4):302-307. [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852010000400006#:~:text=Os%20resultados%20do%20presente%20estudo,as%20mentais%20foram%20mais%20eficazes](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852010000400006#:~:text=Os%20resultados%20do%20presente%20estudo,as%20mentais%20foram%20mais%20eficazes.).
- 22.Flávia Gomes de Melo Coelho, Ruth Ferreira Santos-Galduroz, Sebastião Gobbi, Florindo Stella. Atividade física sistematizada e desempenho cognitivo em idosos com demência de Alzheimer: uma revisão sistemática.[Internet]. Rev Bras Psiquiatr. [Ano junho de 2009];31(2):163-70. https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462009000200014.
- 23.Sebastião Gobbi, Leonardo Pierrobon Caritá, Márcio Sussumu Hiraya, Antonio Carlos de Quadros Junior, Ruth Ferreira Santos, Lílian Tereza Bucken Gobbi. Comportamento e Barreiras: Atividade Física em Idosos Institucionalizados. [Internet]. Psic.: Teor. e Pesq., Brasília, [Ano Out-Dez 2008], Vol. 24 n. 4, pp. 451-458. http://www.rc.unesp.br/ib/efisica/LAFE/pdf/Comportamento_e_Barreiras-Atividade_Fisica_em_Idosos_Institucionalizados.pdf.
- 24.Marcia Maria Pires Camargo Novelli, Heloisa Helena Dal Rovere,Ricardo Nitrini, Paulo Caramelli. CROSS-CULTURAL ADAPTATION OF THE QUALITY OF LIFE ASSESSMENT SCALE ON ALZHEIMER DISEASE. [Internet]. Arq Neuropsiquiatr [Ano junho de 2005];63(2-A). https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2005000200002.
- 25.Carolina Verdan, Deborah Casarsa, Marcus Romeu Perrou, Marisa Santos2, Jano Alves de Souza. Lower mortality rate in people with dementia is associated with better cognitive and functional performance in an outpatient cohort. [Internet]. Arq Neuropsiquiatr[Ano abril de 2014];72(4):278-2. https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2014000400278.

Uso de clorexidina para higiene bucal em UTI: Revisão sistemática e metanálise

Uso de clorhexidine para higiene bucal en UCI: Revisión sistemática y metanálisis

Use of chlorhexidine for oral hygiene in the ICU: Systematic review and meta-analysis

RESUMO

Objetivos: identificar as diferentes formas de utilização da clorexidina para higiene bucal de pacientes em ambiente de UTI e qual proporciona maior índice de redução da PAV. Métodos: foi realizada uma Revisão Sistemática, que teve como estratégia PICO, pacientes internados na UTI, submetidos à higiene bucal com clorexidina, avaliando o resultado na redução da PAV. Resultados: a solução de clorexidina 0,12% é a mais utilizada e gerou uma Metanálise com 5 estudos que mostraram que não há significância estatística no uso de clorexidina na higiene bucal nesses pacientes [RR 0,69 (IC 95% = 0,46 - 1,03)]. Conclusão: apesar da crescente utilização da higiene bucal com clorexidina na UTI, não há evidências científicas de que ela proporcione maior benefício na redução da PAV e, portanto, recomenda-se uma melhor avaliação do benefício em seu uso frequente.

DESCRIPTORIOS: Clorexidina; Higiene bucal em UTI; Pneumonia Associada à ventilação mecânica; Pneumonia; Unidade de Tratamento Intensivo.

ABSTRACT

Objectives: to identify the different ways of using chlorhexidine for oral hygiene of patients in an ICU environment and which one provides the highest rate of VAP reduction. Methods: a Systematic Review was carried out, which had as a PICO strategy, patients admitted to the ICU, subjected to oral hygiene with chlorhexidine, evaluating the result on the reduction of VAP. Results: 0.12% chlorhexidine solution is the most used and generated a meta-analysis with 5 studies that showed that there is no statistical significance in the use of chlorhexidine in oral hygiene in these patients [RR 0.69 (95% CI = 0.46 - 1.03)]. Conclusion: despite the growing use of oral hygiene with chlorhexidine in the ICU, there is no scientific evidence that it provides greater benefit in reducing VAP and, therefore, a better evaluation of the benefit in its frequent use is recommended.

DESCRIPTORS: Chlorhexidine; Oral hygiene in ICU; Pneumonia Associated with mechanical ventilation; Pneumonia; Intensive care unit.

RESUMEN

Objetivos: identificar las diferentes formas de utilizar clorhexidina para la higiene bucal de los pacientes en un ambiente de UCI y cuál proporciona la mayor tasa de reducción de NAV. Métodos: se realizó una Revisión Sistemática, que tuvo como estrategia PICO, pacientes ingresados en UCI, sometidos a higiene bucal con clorhexidina, evaluando el resultado sobre la reducción de NAV. Resultados: la solución de clorhexidina al 0,12% es la más utilizada y generó un metaanálisis con 5 estudios que demostraron que no existe significación estadística en el uso de clorhexidina en la higiene bucal en estos pacientes [RR 0,69 (IC del 95% = 0,46 - 1,03)]. Conclusión: a pesar del creciente uso de la higiene bucal con clorhexidina en UCI, no existe evidencia científica de que aporte mayor beneficio en la reducción de la NAV y, por tanto, se recomienda una mejor valoración del beneficio en su uso frecuente.

DESCRIPTORIOS: Clorhexidina; Higiene bucal en UCI; Neumonía Asociada a la ventilación mecánica; Neumonía; Unidad de cuidados intensivos.

RECEBIDO EM: 07/10/2022 APROVADO EM: 07/11/2022

Paola e Silva e Nunes

Graduação em odontologia pela UFPEL - Mestrado em Ciências da Nutrição pela UFPB - Doutorado em Saúde Pública pela UCES. Odontóloga do Departamento de Odontologia Restauradora da UFPB.
ORCID: 0000-0001-67897412

Fábio Correia Sampaio

Professor do Departamento de Clínica e Odontologia Social - DCOS, NEPIBIO- Núcleo de Estudos e Pesquisas Interdisciplinares em Biomateriais
Labial - Laboratório de Biologia Bucal
ORCID: 0000-0003-2870-5742

INTRODUÇÃO

Durante a permanência do paciente na UTI, são frequentes as alterações no sistema estomatognático, tanto com origem no complexo maxilo-mandibular quanto com manifestações de doenças sistêmicas, alterações relacionadas ao uso de medicamentos ou mesmo relacionadas à presença de equipamentos como o tubo respirador artificial. Associadas à higiene inadequada em pacientes hospitalizados, essas complicações levam à infecção de origem comunitária ou hospitalar, sendo esta uma das principais causas de mortalidade.

Outros fatores contribuem para esse risco, como: quebra das barreiras naturais que separam o microrganismo do meio interno, invasão da pele por cateteres, drenos, tubo orotraqueal e perda da barreira protetora da glote, cateter urinário, etc., o estado de imunossupressão representada pela gravidade da doença¹.

Pacientes internados na UTI geralmente permanecem com a boca aberta devido à intubação traqueal, o que permite desidratação da mucosa oral e redução do fluxo salivar, o que permite aumento do biofilme lingual, causando, além de odor desagradável, colonização².

A clorexidina é o composto mais utilizado para o controle do biofilme bucal, sendo considerado o padrão ouro e é o mais utilizado para higiene bucal também em pacientes de UTI.

O objetivo principal da revisão sistemática foi identificar as diferentes formas de utilização da clorexidina para higiene bucal de pacientes em ambiente de UTI e qual delas proporciona maior eficácia e eficiência na redução da taxa de PAV. Como objetivos específicos: avaliar criticamente as metodologias de pesquisa que estudam o uso da clorexidina para higiene bucal como agente antimicrobiano em ambiente de UTI; determinar qual dose e frequência de uso contribuem mais efetivamente para a redução da PAV; identificar o melhor protocolo de ação para reduzir e controlar o NAV.

Neste artigo, relatamos os resultados

de uma revisão sistemática da literatura sobre o uso da clorexidina para higiene bucal em UTIs, considerando a formulação mais utilizada e o resultado alcançado na redução da taxa de PAV.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, guiada pelas recomendações da Cochrane Collaboration e do Center for Review Dissemination (CRD), considerando as semelhanças entre os dois³. O protocolo de revisão foi registrado na PROSPERO sob o número de registro: CRD42019127930.

A sigla PICO foi utilizada para estabelecer a questão de pesquisa, onde os componentes são: P- participantes; I- intervenção; C- comparação ou controle; O- (resultados), que seria o resultado clínico.

Para isso, foi estabelecido que:

- P: pacientes internados em UTI em ventilação mecânica (VM);

- I: uso de digluconato de clorexidina para higiene bucal;

- OU: resultado de pneumonia associada à ventilação mecânica.

Assim, com base na sigla PICO, foram estabelecidas as seguintes questões: Quais são as diferentes formas de utilização da clorexidina para higiene bucal em ambientes de unidade de terapia intensiva (UTI)? E, Qual proporciona maior redução na taxa de NAV?

Os estudos podiam ser em qualquer idioma, entre os anos de 2000 e 2019, publicados ou da literatura cinzenta e estudos clínicos em andamento.

Assim, foram realizadas buscas em 6 bases de dados eletrônicas: PubMed (Medline), Lilacs/Virtual Health Library (BVS), Scopus, Central, Clinical Trials e Wiley. A busca teve início em 29 de abril de 2019 e terminou em 5 de maio de 2019, desde a fase de treinamento de DeCs e Mesh, até a busca nas bases de dados selecionadas. Após busca nas 6 bases de dados, obteve-se um total de 574 estudos selecionados.

Os descritores desta pesquisa foram

construídos por meio de busca no site da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) no campo de consulta específico por palavra ou termo, utilizando escrita em português e posteriormente em espanhol e também em inglês.

Com os termos DeCS incorporados, nos três idiomas, iniciou-se a busca avançada, utilizando o código "MH:" antes do termo, utilizando aspas para termos com mais de uma palavra e parênteses para sinônimos com dois ou mais palavras, eliminando a vírgula quando houvesse.

Nessa construção, também são fornecidas categorias, que são a que tipo de ciência ou assunto os termos pertencem. Para pesquisar as categorias, utilizou-se o código "MH:" antes da categoria e o código "\$" depois dela. Entre os termos, em cada linha de busca, foi utilizado o código OR entre eles.

No momento da busca avançada, para integrar o DeCS de cada proposta PICO utilizada, foi utilizado o operador booleano AND. Assim, a busca foi desenvolvida de acordo com o PICO (pacientes da UTI que receberam intervenção com clorexidina para observar a redução da pneumonia nosocomial), obtendo uma estratégia completa e abrangente, como visto no quadro 1.

A malha também foi pesquisada na base de dados PubMed na busca avançada no idioma inglês. Para "P" foi utilizado o termo unidades de terapia intensiva, para "I" o termo clorexidina e para "O" pneumonia associada à ventilação mecânica, obtendo-se a estratégia que pode ser observada no quadro 2.

Após a busca e seleção dos estudos nas bases de dados, os 574 artigos foram exportados para o programa Rayyan QCRI, que auxilia o pesquisador a organizar os resultados da busca nas diferentes plataformas.

Desta análise, 127 foram excluídos, 16 foram identificados como não duplicados e 90 foram resolvidos, deixando 341 estudos para análise.

Em seguida, realizou-se a leitura do título e resumo de cada artigo e, com base nos critérios de inclusão/exclusão, verifi-

cando a correlação com a questão-chave, iniciou-se a seleção daqueles que seriam incluídos na revisão. Essa etapa foi realizada por dois leitores independentes (leitor A e leitor B), em uma análise cega e duplo-cega, para que não houvesse interferência na seleção. Dessas análises individuais emergiram 27 conflitos, o que gerou a necessidade de envolver um terceiro leitor para corrigir os casos de inconsistência entre os artigos examinados pelos dois pesquisadores anteriores, analisando apenas os casos de incompatibilidade/conflito. Isso gerou a inclusão final de 64 artigos para o estudo.

Cada estudo foi avaliado pelo seu nível de evidência e classificado pela validade da evidência sobre as intervenções, de acordo com sua abordagem diagnóstica, etiológica, prognóstica ou terapêutica, estando diretamente relacionado ao modelo de estudo de pesquisa, para o qual a Classificação do Nível de Evidência proposta pelo Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, em versão adaptada por Nobre⁴.

Para facilitar a classificação, foram atribuídas as categorias de Evidência Forte (Grau de Recomendação A), Evidência Moderada (Grau de Recomendação B), Evidência Fraca (Grau de Recomendação B), (Grau de Recomendação C) e Evidência Muito Fraca (Grau de Recomendação D), conforme o que foi feito por Santos⁵.

Para realizar a análise da qualidade dos estudos selecionados, foi utilizada a Escala de Jadad. A escala de Jadad é uma lista de cinco questões que avalia três aspectos dos ensaios clínicos: randomização, cegamento e descrição da perda de seguimento, resultando em uma pontuação que varia de 0 a 5, sendo considerados estudos com pontuação ≤ 3 ter um alto risco de viés⁶.

A partir dessas classificações e extração de dados, também foi possível chegar a estudos candidatos a uma possível metanálise, com base nos critérios de randomização, controle, população e intervenção. Essa extração atingiu 5 estudos, que foram ainda classificados pelas implicações práticas da intervenção terapêutica, nível

Quadro 1: Estratégia de busca na BVS.

MH:"Intensive Care Units" OR MH:"Unidades de Cuidados Intensivos" OR MH:"Unidades de Terapia Intensiva" OR (Centro de Terapia Intensiva) OR (Centros de Terapia Intensiva) OR (CTI) OR (Unidade de Terapia Intensiva) OR (Unidade de Terapia Intensiva de Adulto) OR (Unidade de Terapia Intensiva Especializada) OR (Unidade de Terapia Intensiva do Tipo II) OR (UTI) OR (Care Unit Intensive) OR (Care Units Intensive) OR (Intensive Care Unit) OR (Unit Intensive Care) OR (Units, Intensive Care) OR (UCI) OR (Unidad de Cuidados Intensivos) OR (Unidad de Cuidados Intensivos) OR (Unidad de Terapia Intensiva) OR (Unidades de Terapia Intensiva) OR MH:NO2.278.388.493\$ OR MH:VS3.002.001.001.005\$ AND MH:"Chlorhexidine" OR MH:"Clorhexidina" OR MH:"Clorexidina" OR (Chlorhexidine Acetate) OR (Chlorhexidine Hydrochloride) OR MH:DO2.078.370.141.100\$ AND MH:"Oral Hygiene" OR "Higiene Bucal" OR "Higiene Bucal" OR (Higiene Dentária) OR MH:E02.547.600\$ OR MH:E06.761.726\$ AND MH:"Pneumonia Ventilator-Associated" OR "Neumonía Asociada al Ventilador" OR "Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica" OR "Pneumonia" OR "Neumonía" OR "Respiration Artificial" OR "Respiración Artificial" OR "Respiração Artificial" OR (Pneumonia Associada ao Ventilador) OR (Pneumonia Associada ao uso de Ventiladores Pulmonares) a Respirador) OR (Pneumonia Associada a Respirador Mecânico) OR (Inflamação Experimental dos Pulmões) OR (Inflamação do Pulmão) OR (Pneumonia Lobar) OR (Pneumonite) OR (Inflamação Pulmonar) OR (Pulmonia) OR (Inflamación Experimental del Pulmón) OR (Inflamación del Pulmón) OR (Neumonía Lobar) OR (Neumonitis) OR (Inflamación Pulmonar) OR (Ventilación Mecánica) OR (Experimental Lung Inflammations) OR (Inflammation Experimental Lung) OR (Inflammation Lung) OR (Inflammation Pulmonary) OR (Inflammations Lung) OR (Inflammations Pulmonary) OR (Lobar Pneumonias) OR (Lung Inflammation Experimental) OR (Lung Inflammations) OR (Lung Inflammations Experimental) OR (Pneumonias) OR (Pneumonias Lobar) OR (Pneumonitides) OR (Pulmonary Inflammations) OR (Experimental Lung Inflammation) OR (Lobar Pneumonia) OR (Lung Inflammation) OR (Pneumonitis) OR (Pulmonary Inflammation) MH:C01.539.248.500\$ OR MH:C08.381.520.750.750\$ OR MH:C08.381.677.800\$ OR MH:C08.730.610.750\$ OR MH:C08.381.677\$ OR MH:C08.730.610\$ OR MH:E02.041.625\$ OR MH:E02.365.647.729\$ OR MH:E02.880.820\$

Fonte: elaborado pelo autor.

Quadro 2: Estratégia de busca utilizada na PubMed.

((("Intensive Care Units"[Mesh])) OR "Intensive Care Units, Pediatric"[Mesh]) OR "Intensive Care Units, Neonatal"[Mesh] AND "chlorhexidine"[MeSH Terms] OR chlorhexidine [Text Word] AND ("pneumonia"[MeSH Terms] OR pneumonia [Text Word]) AND ("ventilators, mechanical"[MeSH Terms] OR ventilator [Text Word]) AND associated [All Fields]

Fonte: elaborado pelo autor.

de evidência, grau de recomendação e qualidade do estudo.

Nos estudos selecionados para a metanálise, foi aplicado o sistema GRADE - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation como forma de avaliar a qualidade da evidência e a força da recomendação⁷.

O risco de viés nos trabalhos selecionados para a metanálise também foi classificado como baixo, incerto ou alto de acordo com os critérios estabelecidos pela ferramenta Cochrane Collaboration, utilizando o software RevMan 5.4.18.

A metanálise dos estudos foi realizada por meio do software RevMan 5.4.1, utilizando o método de Mantel-Haenszel e

o modelo de análise de efeitos aleatórios, mensurando o efeito por meio do Risco Relativo (RR) com intervalo de confiança de 95%. A heterogeneidade entre os estudos incluídos na meta-análise foi medida pelo I². Para todas as análises, foi utilizado um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

A seleção completa de estudos pode ser vista na Figura 1.

A concentração de clorexidina mais utilizada, com 44,06% dos estudos⁽²⁶⁾, é 0,12%; seguido de uma concentração de 0,2%, com 20,33%⁽¹²⁾; Clorexidina 2% em 8,47%⁽⁸⁾ dos estudos; Clorexidina 1%

em 3,38%⁽³⁾ e 1,69% com concentrações de 0,5%⁽¹⁾ e 0,1%⁽¹⁾ cada.

Em relação ao uso da clorexidina nos diferentes estudos selecionados, 45,76%⁽²⁷⁾ a utilizaram na forma de solução líquida para enxágue ou swab e 22,03%⁽¹³⁾ na forma de gel. Não especificou a concentração e/ou a formulação utilizada, que totalizou 30,50%⁽¹⁸⁾ e os que não foram incluídos porque 1 era editorial e 1 não podia ser traduzido do persa (3,38%).

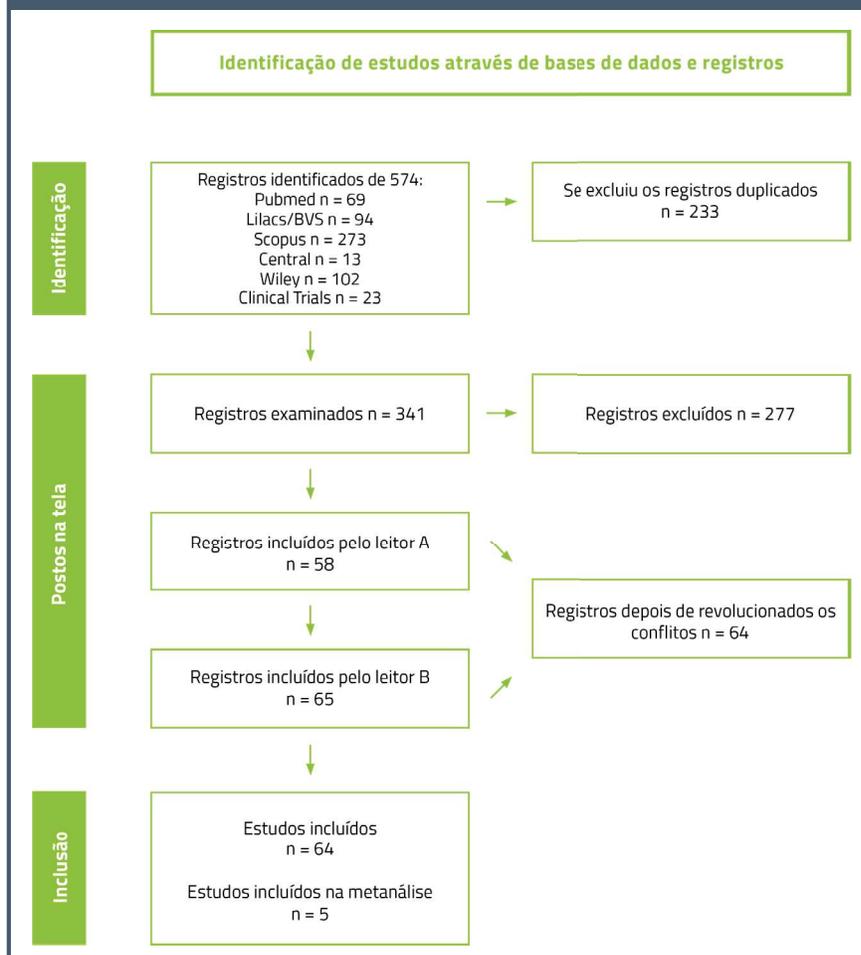
Indicando o nível de evidência, o grau de recomendação e a classificação segundo a escala de Jadad, bem como o resultado obtido e as conclusões dos pesquisadores, é possível ter uma análise da qualidade de cada um quanto à sua metodologia e possíveis seleção para metanálise que foi realizada e 5 estudos foram classificados com grau de recomendação A e 3 pontos ou mais na escala de Jadad, o que pressupõe sua qualidade e relevância.

Esses estudos foram carregados no RevMan5.4.1, para que o GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) pudesse ser construído, alcançando assim uma avaliação dos riscos de viés em cada estudo e, assim, tendo evidências de sua qualidade em um panorama geral, como mostra o gráfico 1.

A análise dos efeitos de cada estudo, por meio do programa RevMan5.4.1, permitiu a construção do Risco Relativo (RR). O processo de agrupamento do efeito observado durante a avaliação dos estudos elegíveis selecionados para a metanálise foi realizado pela extração da medida de resultado dicotômica vinculada à população de interesse (grupo intervenção = CHX; grupo controle = placebo) pelo número de participantes que tiveram o resultado do PAV.

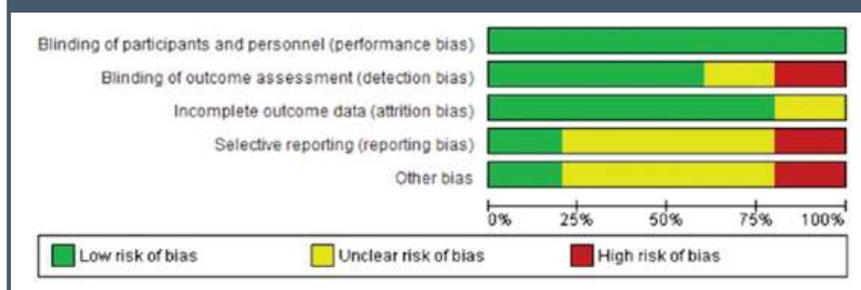
A Figura 2 mostra o gráfico Forest plot mostrando o número total de participantes que tiveram o resultado PAV onde o risco relativo (RR) correspondente a cada estudo pode ser observado e combinado ao final, bem como seu intervalo de confiança (IC), que é definido como 95% (IC 95%), ou seja, significa que, se o estudo for repetido infinitamente e em cada caso

Figura 1: Diagrama de fluxo de artigos obtidos mediante a busca nas bases de dados e adotando os critérios de inclusão e exclusão.



Fonte: Autores

Gráfico 1: Risco de sesgo según el juicio de los jueces de la metodología de cada estudio eccionado para el metaanálisis.

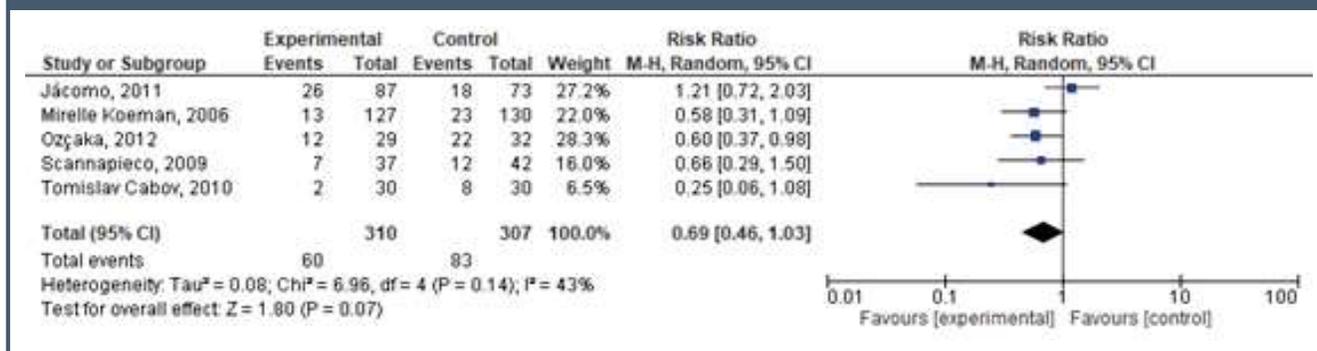


Fonte: elaborado por el autor em programa RevMan 5.4.1.

um IC calculado em 95%, então há uma probabilidade de 95% de que seu resulta-

do seja inserido em os valores estabelecidos pelo IC

Figura 2: Diagrama de bosque de comparação Risco relativo: Clorhexidina versus placebo, resultado: VAP^{10,11,12,13,14}.



Fonte: Elaborado pelo autor em programa RevMan 5.4.1

No gráfico da figura 2, o teste Q que apresentou um valor $p = 0,15$ a partir do qual a hipótese nula de homogeneidade não pode ser rejeitada ($p > 0,05$), ou seja, não há evidências para afirmar que os estudos sejam heterogêneos, com heterogeneidade atribuída a 43%, considerado moderado (I^2 entre 30 e 60%), porém, optou-se pelo modelo de efeitos aleatórios, considerando as diferentes realidades nas quais os diferentes estudos estão inseridos e levando em consideração as diferentes concentrações de CHX avaliadas.

Em relação ao IC 95% de cada estudo, quando a linha horizontal toca ou cruza a linha vertical do gráfico ($RR = 1$), indica que não há diferença estatística entre os grupos em relação ao risco-benefício do tratamento, sendo que apenas o estudo de Ozçaka (2012) não demonstrou esse comportamento. Os demais estudos, considerando que a linha horizontal cruza a linha vertical do gráfico ($RR = 1$), são considerados sem significância estatística, apesar de estarem localizados no lado esquerdo do gráfico.

O tamanho do ponto central em cada linha horizontal que representa o intervalo IC 95%, refere-se ao peso que cada estudo teve no resultado final, baseado no número de participantes de cada grupo.

O losango escuro (losango) localizado na parte inferior do gráfico é o resultado final da combinação dos estudos (metanálise), em que o ponto central represen-

ta o IC 95%. Para a metanálise realizada no presente estudo, o valor do RR final da composição do estudo foi de 0,69 (IC 95% = 0,46 - 1,03), o que significa que a probabilidade do desfecho (NAV) com o uso de clorexidina é de 1,44 vezes menor com o uso de clorexidina em comparação com o não uso. O IC 95% não inclui 1. Assim, percebe-se que o losango deste diagrama na Figura 2 toca a linha vertical e, portanto, a diferença estatística entre os grupos avaliados quanto à incidência do resultado não é mais estatisticamente significativo.

DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática, ficou claro que cada vez mais pesquisadores e serviços de UTI têm se preocupado com a higiene bucal do paciente e, como pode ser visto, têm tentado incluir essa ação nos chamados pacotes de cuidados, com destaque para os 22 estudos que demonstraram interesse em ter ou experimentar um protocolo que incluía a higiene bucal realizada pela equipe de terapia intensiva, com ou sem a supervisão de um dentista.

Estudos têm demonstrado relação entre má higiene bucal, doença periodontal e infecções hospitalares em pacientes internados em UTI, uma vez que a presença de biofilme dental e um periodonto comprometido servem como potenciais reservatórios de microrganismos responsáveis por causar infecções, dentre eles o NAV⁹.

A formulação mais encontrada foi em solução, com 27 estudos (45,76%), o que pode ser evidenciado pela facilidade de aplicação e menor impacto na cavidade oral, pois dos 13 estudos que utilizaram gel de clorexidina, após a aplicação não houve necessidade de retire o excesso.

A concentração mais encontrada foi de 0,12%, presente em 26 estudos analisados, somando aqueles que utilizaram tanto solução quanto gel.

A ação da clorexidina sobre o biofilme se deve à sua adsorção na superfície dental, o que dificulta sua formação. Se a concentração de clorexidina for baixa, causa danos ao na membrana da célula bacteriana, porém, se for utilizada uma concentração elevada, leva à precipitação e coagulação de proteínas no citoplasma bacteriano¹⁰.

A PAV está associada a maior tempo de internação para pacientes internados em UTI, além de aumentar o risco de morbidade e mortalidade¹¹. Nessa investigação, eles incluíram 14 ensaios clínicos randomizados (12 investigando o efeito de CHX e dois, iodopovidona), e os resultados indicaram que a aplicação de CHX se mostrou muito eficaz [RR 0,72; 95% CI (0 a 55-094); $p = 0,02$].

Por meio da Escala de Jadad, pode-se analisar a qualidade do estudo e sua metodologia, obtendo-se uma graduação do estudo que determina, em última análise, a qualidade de sua evidência. Nesta observação podemos dizer que, dos 39 estu-

dos com todos os dados elegíveis, 7 deles (20,51%) foram classificados com pontuação ≥ 3 , que é a pontuação atribuída a um estudo de qualidade, os outros 31 estudos (79,48 %), pontuaram <3 , com variação de -2 a 2, o que os classifica como de qualidade inferior.

Os pontos fortes desta revisão sistemática são a estratégia de pesquisa abrangente e a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos. Os estudos excluídos não são adequados para meta-análise devido a variações nas metodologias, incluindo heterogeneidade nas populações de pacientes, resultados e métodos de avaliação.

Em maior ou menor grau, de acordo com os estudos incluídos na revisão, parece justo concluir que a CHX tem um efeito benéfico no manejo da PAV em pacientes ventilados mecanicamente. No entanto, os estudos variaram em termos de concentração e frequência de CHX, definição da amostra e medidas de desfecho. Essas variações foram responsáveis pela escolha de um modelo aleatório na construção do Risco Relativo (RR), pois no modelo de efeitos fixos, o que contri-

bui para a variabilidade (IC 95%) do resultado combinado é que a variabilidade interna é ignorada. dentro de cada estudo (dentro dos erros do estudo) e variabilidade entre estudos (entre estudos \approx heterogeneidade).

Bescos (2020), investigou o efeito do uso de bochechos de clorexidina por 7 dias no microbioma salivar, bem como vários biomarcadores de saliva e plasma em 36 indivíduos saudáveis, relatando que a CHX interrompe a capacidade das bactérias orais de reduzir o nitrato das bactérias orais para nitrito, o que pode suportar menor biodisponibilidade circulatória de nitrito e aumento da pressão arterial, sugerindo que o microbioma oral pode regular a saúde cardiovascular em indivíduos saudáveis e pacientes hipertensos¹².

Os efeitos vasodilatadores do nitrito foram bem descritos em estudos prévios utilizando infusões intra-arteriais ou suplementos dietéticos com este ânion¹³.

Levando em consideração o que foi dito acima, considera-se que é possível questionar o uso da clorexidina como substância de escolha, em geral, em protocolos de higiene bucal em pacientes

internados em UTI que apresentem essas características e, ainda mais recentemente, poderia ter um impacto significativo nas ações em UTI para o atendimento de pacientes infectados com COVID-19 (SARS-COV-2).

CONCLUSÃO

A revisão sistemática realizada conseguiu responder às questões propostas e aos objetivos determinados. Também é possível observar a indicação de higiene bucal em pacientes internados, por meio da inclusão de itens em conjuntos de procedimentos, que, embora variem em alguns itens, incluem a frequência de limpeza, incluindo mais clorexidina como suporte de seleção.

AGRADECIMENTOS

Colaboradores Professor Dr. Cristian Mosca (UCES) que foi o co-diretor do projeto e Eu. Sabrina Sales Lins de Albuquerque (UFPB), que participou da seleção dos estudos elegíveis.

REFERÊNCIAS

1. Camargo, L., Coutinho, A., Guerra, C., & Wey, S. Prevenção de infecções em Unidade de Terapia Intensiva. Iras. São Paulo, Brasil; 2004.
2. Santos, P, Mello, W, Wakin, R, Paschoal, M. Uso de solução bucal com sistema enzimático em pacientes totalmente dependentes de cuidados em unidade de terapia intensiva. Revista Brasileira de Terapia Intensiva. 2008; 20(2).
3. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editores). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (atualizado em fevereiro de 2021). Cochrane, 2021. Disponível em www.training.cochrane.org/handbook.
4. Nobre, M., & Bernardo, W. Busca de evidências em fontes de informação científica. São Paulo: Elsevier; 2006.
5. Santos, C. Revisão Sistemática sobre Tratamento Tópico de Lesões Vegetantes Malignas. 167. São Paulo; 2007.
6. Estrela, C. Metodologia Científica: Ciência, Ensino, Pesquisa. (3ª ed.). Porto Alegre: Artes Médicas; 2018.
7. Cochrane Library. (s.d.). Fonte: <http://www.cochranelibrary.com/central/about-central>.
8. Revman: The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, Versión 5.4.1. Copenhagen, Dinamarca, 2014.
9. Jácomo AD, Carmona F, Matsuno AK, Manso PH, Carlotti AP. Effect of oral hygiene with 0.12% chlorhexidine gluconate on the incidence of nosocomial pneumonia in children undergoing cardiac surgery. Infect Control Hosp Epidemiol. 2011 Jun;32(6):591-6. doi: 10.1086/660018. PMID: 21558772.
10. Zanatta, F., & Rosing, C. Clorexidina: mecanismos de ação e evidências atuais de sua eficácia no contexto do biofilme supragengival. Scientific-A, 2007.1(2), 35-43.
11. Labeau, S, De Vyver, K, Brusselsaers, N, Vogelaers, D, Blot, S. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and metaanalysis. 2011. Lancet Infect(11), 845-54.
12. Bescos, R, Ashworth, A, Cutler, C, Brookes, Z, Belfield, L, Rodiles, A, Hickson, M. Effects of Chlorhexidine mouthwash on the oral microbiome. Nature research. 2020.
13. Montenegro, M, Sundqvist, M, Larsen, F, Zuhge, G, Carlström, M, Weitzberg, E, Lundberg, J. O efeito de redução da pressão arterial do nitrito ingerido por via oral é abolido por um inibidor da bomba de prótons. Hipertensão, 2017. 23-31.