

A eficácia da clorexidina como agente antimicrobiano na prevenção da pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) em adultos: revisão integrativa de literatura

The efficacy of chlorhexidine as an antimicrobial agent in the prevention of ventilator-associated pneumonia (VAP) in adults: an integrative literature review

DOI:10.34119/bjhrv4n3-048

Recebimento dos originais: 05/04/2021

Aceitação para publicação: 03/05/2021

Morgana de Menezes Maia

Cirurgiã-dentista. Pós-graduação lato sensu em Cuidados Intensivos de Adultos pela Universidade Federal de São Paulo/UNIFESP
Instituição de Ensino Atual: Universidade Federal de São Paulo/UNIFESP
Endereço para correspondência: Rua Napoleão de Barros, 715 - Vila Clementino, São Paulo - SP 04024-002. Telefone (011) 5576-4522.
E-mail: morganamaia1996@gmail.com

Carla Roberta Monteiro Miura

Enfermeira. Doutora em Ciências da Saúde pela Escola de Enfermagem da USP (EEUSP)
Instituição de Ensino Atual: Universidade Federal de São Paulo/UNIFESP
Endereço para correspondência: Rua Napoleão de Barros, 715 - Vila Clementino, São Paulo - SP 04024-002. Telefone (011) 5576-4522.
E-mail: carla.monteiro@unifesp.br

Keller de Martini

Cirurgião-dentista. Doutor em Saúde pela SOBRATI (Sociedade Brasileira de Terapia Intensiva)
Instituição de Ensino Atual: Universidade Federal de São Paulo/UNIFESP
Endereço para correspondência: Rua Napoleão de Barros, 715 - Vila Clementino, São Paulo - SP 04024-002. Telefone (011) 5576-4522.
E-mail: kellermartini1999@gmail.com

Denise Caluta Abranches

Cirurgiã-dentista. Pós-doutorado em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de São Paulo/UNIFESP
Instituição de Ensino Atual: Universidade Federal de São Paulo/UNIFESP
Endereço para correspondência: Rua Napoleão de Barros, 715 - Vila Clementino, São Paulo - SP 04024-002. Telefone (011) 5576-4522.
E-mail: deabanches@gmail.com

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi identificar na literatura nacional e internacional estudos sobre a efetividade e aplicabilidade da clorexidina como agente antimicrobiano na higiene oral, como medida de prevenção de Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica

(PAVM). Por meio de uma revisão integrativa da literatura com busca de dados realizada entre julho e agosto de 2020 nas bases de dados LILACS, BBO, SciELO e MEDLINE, utilizou-se os descritores: pneumonia associada à ventilação mecânica/*pneumonia, ventilator-associated/neumonía asociada al ventilador*, higiene bucal/*higiene bucal/oral hygiene* e clorexidina/*clorhexidina/chlorhexidine*. Foram incluídas pesquisas publicadas na íntegra entre 2015 e 2020 nos idiomas inglês, português ou espanhol. Foram encontrados 13 artigos finais de acordo com os critérios estabelecidos. Destes, 12 artigos (92,3%) demonstraram a eficiência e a capacidade da clorexidina em reduzir os níveis de PAVM em pacientes admitidos em UTI, com resultados satisfatórios mesmo quando comparada com outras substâncias. A prevalência da PAVM é considerada uma grande adversidade na prevenção de infecções relacionadas à assistência a saúde. É notável que a clorexidina demonstrou capacidade de reduzir estes índices quando utilizada como antimicrobiano na higiene oral diária. Além disso a padronização dos protocolos de cuidados orais, a presença de um cirurgião-dentista na equipe, o trabalho interprofissional e o treinamento da equipe também fazem parte da estratégia de prevenção da PAVM. A partir disso, sugere-se que este mecanismo de prevenção seja inserido na rotina das UTIs, com o propósito de promover qualidade assistencial e segurança ao paciente.

Palavras chaves: pneumonia associada à ventilação mecânica/*pneumonia, ventilator-associated*; clorexidina/*clorhexidine*; higiene bucal/*oral hygiene*; unidade de terapia intensiva/*intensive care units*; unidade hospitalar de odontologia/*dental service, hospital*; ventiladores mecânicos/*ventilators, mechanical*.

ABSTRACT

The objective of this study was to identify in national and international literature studies on the effectiveness and applicability of chlorhexidine as an antimicrobial agent in oral hygiene, as a measure to prevent Mechanical Ventilator-Associated Pneumonia (VAP). By means of an integrative literature review with data search conducted between July and August 2020 in the LILACS, BBO, SciELO and MEDLINE databases, the following descriptors were used: ventilator-associated pneumonia/*pneumonia, ventilator-associated/neumonía asociada al ventilador*, oral hygiene/*oral hygiene* and chlorhexidine/*chlorhexidine/chlorhexidine*. Research published in full between 2015 and 2020 in English, Portuguese or Spanish languages was included. Thirteen final articles were found according to the established criteria. Of these, 12 articles (92.3%) demonstrated the efficiency and ability of chlorhexidine to reduce VAP levels in patients admitted to the ICU, with satisfactory results even when compared to other substances. The prevalence of VAP is considered a major adversity in the prevention of healthcare-related infections. It is remarkable that chlorhexidine has demonstrated the ability to reduce these rates when used as an antimicrobial in daily oral hygiene. Moreover, the standardization of oral care protocols, the presence of a dental surgeon on the team, interprofessional work, and team training are also part of the VAP prevention strategy. Therefore, it is suggested that this prevention mechanism be inserted into the ICU routine, with the purpose of promoting quality care and patient safety.

Keywords: ventilator-associated pneumonia/*pneumonia, ventilator-associated*; chlorhexidine/*chlorhexidine*; oral hygiene/*oral hygiene*; intensive care unit/*intensive care units*; hospital dental unit/*dental service, hospital*; mechanical ventilators/*ventilators, mechanical*.

1 INTRODUÇÃO

A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAVM) é definida como qualquer pneumonia adquirida pelo paciente ventilado mecanicamente, 48 horas após a intubação orotraqueal^{1,2}. Sua prevalência é considerada uma grande adversidade na prevenção de infecções relacionadas à assistência a saúde sendo a infecção nosocomial de maior taxa de morbidade e mortalidade em pacientes críticos. Entre as infecções nosocomiais é a segunda infecção mais prevalente, atrás apenas das infecções de trato urinário que lideram este ranking^{3,4}.

O risco de desenvolvimento da PAVM está relacionado tanto com a duração da exposição do paciente ao ambiente de assistência à saúde, quanto à presença de fatores insipientes e adquiridos pelo mesmo na instituição, sendo eles: broncoaspiração observada, doença pulmonar obstrutiva crônica, posição supina, sedação, nutrição enteral, presença de sonda nasogástrica, reintubação, traqueostomia, síndrome de angústia respiratória do adulto, transporte do paciente, idade maior que 60 anos e exposição prévia à terapia antibiótica⁵. Estes fatores predisõem a aspiração de secreções contaminadas pelo paciente, como também favorecem a colonização do trato digestivo e respiratório por patógenos causadores da PAVM^{2,6}.

De acordo com Cook et, al (1998) estes fatores de risco oferecem uma informação prognóstica da probabilidade de desenvolvimento de uma infecção pulmonar, nos ajudando a entender mecanismos da pato-fisiologia que predisõem a pneumonia. Além disso, a partir do entendimento destes mecanismos é que podemos aperfeiçoar estratégias de prevenção que sejam realmente efetivas⁵. Assim, as medidas de prevenção da PAVM consistem em eliminar a aspiração de produtos contaminados e promover a redução da colonização de bactérias no trato digestivo-respiratório^{1,2,5-7}.

Eom MD et al (2014) em um estudo multicêntrico na Coreia do Sul modificou os itens presentes em um *bundle* ventilatório (conjunto de estratégias que visam prevenir ou reduzir a incidência desta infecção) pré-existente da IHI – Institute for Health care Improvement, para complementar as estratégias preventivas e formar um *bundle* específico para a prevenção da PAVM. Esse conjunto de medidas modificadas era composto pela elevação da cabeceira da cama, profilaxia gástrica, profilaxia de trombose venosa profunda e higiene para descontaminação oral com clorexidina 0,12%. A higiene oral era realizada a cada 8 horas, sendo verificada após a realização do procedimento por profissionais treinados. O estudo indica que no início da implementação do *bundle* a higiene oral com clorexidina foi constatada como a etapa mais deficiente, havendo no

entanto uma melhora expressiva ao fim do período do estudo, possuindo a maior taxa de corroboração da equipe em comparação com as outras etapas⁴. As taxas de PAVM diminuíram significativamente após a implementação dessas medidas.

A maioria dos *bundles* de prevenção da PAVM preconiza a utilização da solução de clorexidina a 0,12% como antimicrobiano oral, devido ao amplo espectro de microorganismos atingidos (gram-positivos e gram-negativos), mesmo aqueles mais resistentes^{6,8,9}. Já é comprovado que mesmo bactérias *S. aureus* resistentes à metilina são susceptíveis às mínimas concentrações inibitórias de clorexidina⁹⁻¹¹. Assim, conforme publicado por Meyer et. al (2010) a higiene oral com clorexidina foi incluída como abordagem preventiva de pneumonia nosocomial causada por *S. aureus* resistentes à metilina⁹.

Um *bundle* europeu com objetivo específico de prevenção à pneumonia associada à ventilação mecânica identificou as medidas mais eficazes a partir da revisão dos guidelines publicados na Europa desde 2002¹². Essas medidas foram analisadas em nove diferentes critérios, sobressaindo entre estes, três questões principais: facilidade de implementação, efetividade clínica e a fidelidade das referências existentes. A higiene oral com clorexidina ocupou o quinto lugar no ranking entre dezesseis medidas preventivas, sendo incluída nas cinco intervenções finais que compuseram o novo *bundle* de prevenção de PAVM.

Sona et. al (2009) foi capaz de introduzir um protocolo de baixo custo, baseado em pré e pós-intervenções de descontaminação oral com a solução de clorexidina, avaliando a incidência de PAVM em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva (UTI)⁸. Foi utilizado creme dental, escova dentária e solução de clorexidina em concentração de 0,12% a cada 12 horas. Apesar da diminuição dos índices de PAVM nas UTIs participantes foi inferido que mais estudos seriam necessários para determinar qual método e frequência específica traria os melhores resultados.

De acordo com os resultados publicados por Belíssimo-Rodrigues (2009), a aplicação oral de clorexidina a 0,12% não apresentou atividade superior na prevenção de infecções nosocomiais do trato respiratório de pacientes da UTI, apesar de ter poder para retardar a instalação das mesmas¹³.

A concentração e frequência de aplicação da solução de clorexidina utilizada parecem interferir nos resultados preventivos em pacientes críticos. Scannapieco et. al (2009) sugere que concentrações maiores do que 0,12% da solução ou acima de duas vezes por dia poderiam apresentar melhores resultados tratando-se da redução de

patógenos no biofilme oral¹⁴. Estudos utilizando solução de clorexidina a 0,2% com aplicação quatro vezes por dia mostraram redução significativa dos índices de PAVM, comparado ao grupo controle¹⁵ mesmo que ainda não tenham sido observadas diferenças significativas em relação ao tempo de permanência do paciente na UTI ou de utilização de ventilação mecânica. Existem relatos de que a utilização da clorexidina 2% como agente de descontaminação oral tenha provocado uma alta incidência de lesões orais, durante um estudo europeu de grupos multicêntricos randomizados, como sangramentos em mucosa, formação de placas esbranquiçadas sobre os tecidos, lesões ulcerativas e erosão superficial¹⁶. Essas lesões desapareceram após a descontinuação no uso da solução em concentração de 2% e os comitês de segurança locais recomendaram a utilização de um gel de clorexidina a 1% para este procedimento, oferecendo maior segurança para sua utilização.

Existe a hipótese que a diluição da clorexidina em saliva possa reduzir a concentração antisséptica, não havendo o mesmo potencial germicida existente nas condições *in vitro*, além do fato de que a existência da película de biofilme sobre os dentes e superfícies mucosas possa aumentar a mínima concentração inibitória da solução para que haja a eliminação eficaz dos microorganismos¹³. Desde 2009, é de interesse coletivo de vários autores a presença de um cirurgião-dentista dentro das UTIs, pois tanto a eficiência da higiene oral realizada pode interferir na validade e eficácia que a clorexidina apresenta, quanto a presença de cavidades de cárie, remanescentes residuais e doença periodontal servem como locais de reserva de patógenos que não serão afetados pela solução e favorecerão a colonização bacteriana^{13,15}.

Diante do exposto, o objetivo deste estudo é identificar na literatura nacional e internacional estudos sobre a efetividade e aplicabilidade deste agente antimicrobiano, na higiene oral como medida de prevenção de PAVM.

2 MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, cujas etapas para sua construção foram, a identificação de um problema atual, conhecimento na literatura sobre o assunto, seleção das pesquisas sobre o tema, estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão, eliminação dos estudos duplicados, tabelamento e avaliação criteriosa das pesquisas incluídas, interpretação dos artigos e dos resultados da revisão¹⁷.

Como forma de nortear a busca por estudos científicos e com o intuito de encontrar as melhores evidências científicas para uma revisão integrativa, a estratégia PICO foi

utilizada. Esta estratégia simboliza um acrônimo para Paciente ou Problema, Intervenção, Comparação ou Controle e “Outcomes” (Desfecho)¹⁸.

Definiu-se então para este estudo o primeiro critério (Paciente), pacientes em uso de Ventilação Mecânica Invasiva, o segundo (Intervenção), uso da clorexidina como antisséptico na higiene oral; o terceiro (Comparação), este estudo não abrangeu um grupo comparação; e o quarto parâmetro (Outcomes) prevenção de PAVM.

Sendo assim, a pergunta norteadora para a elaboração desta revisão integrativa foi: quais são as evidências científicas disponíveis a respeito da efetividade e aplicabilidade da clorexidina na prevenção de PAVM.

A busca de dados foi realizada entre julho e agosto de 2020, nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em ciências da saúde (LILACS), Bibliografia Brasileira de Odontologia (BBO), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), cruzando os descritores em português “Pneumonia associada à ventilação mecânica” AND “Higiene bucal” AND; “Clorexidina”; em espanhol “*Neumonía Asociada al Ventilador*” AND “*Higiene Bucal*” AND “*Clorhexidina*”; em inglês “*Pneumonia, Ventilator-Associated*” AND “*Oral Hygiene*” AND “*Chlorhexidine*”

Foram incluídas pesquisas sobre efetividade e aplicabilidade da clorexidina na higiene oral de pacientes em UTIs como medida de prevenção de PAVM, publicadas na íntegra entre 2015 e 2020 nos idiomas inglês, português ou espanhol.

Foram excluídos artigos que envolviam população pediátrica e neonatal e também estudos do tipo revisão.

A princípio, foi realizada busca nas bases de dados e eliminação dos estudos duplicados. Após esta etapa, foi realizada a leitura dos títulos, resumos e das publicações na íntegra para seleção das pesquisas. Durante a fase de leitura dos resumos, quando as informações não foram suficientes para decisão de seleção, o artigo foi mantido para leitura na íntegra.

Para a seleção e apresentação das publicações, foram seguidas as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta - Analyses (PRISMA)¹⁹.

Dos artigos selecionados para amostra final foram coletados os seguintes dados: autor, ano, país, idioma da publicação, delineamento metodológico, nível de evidência, objetivos e principais resultados, os quais foram submetidos à análise descritiva e apresentados em forma de tabelas e quadros.

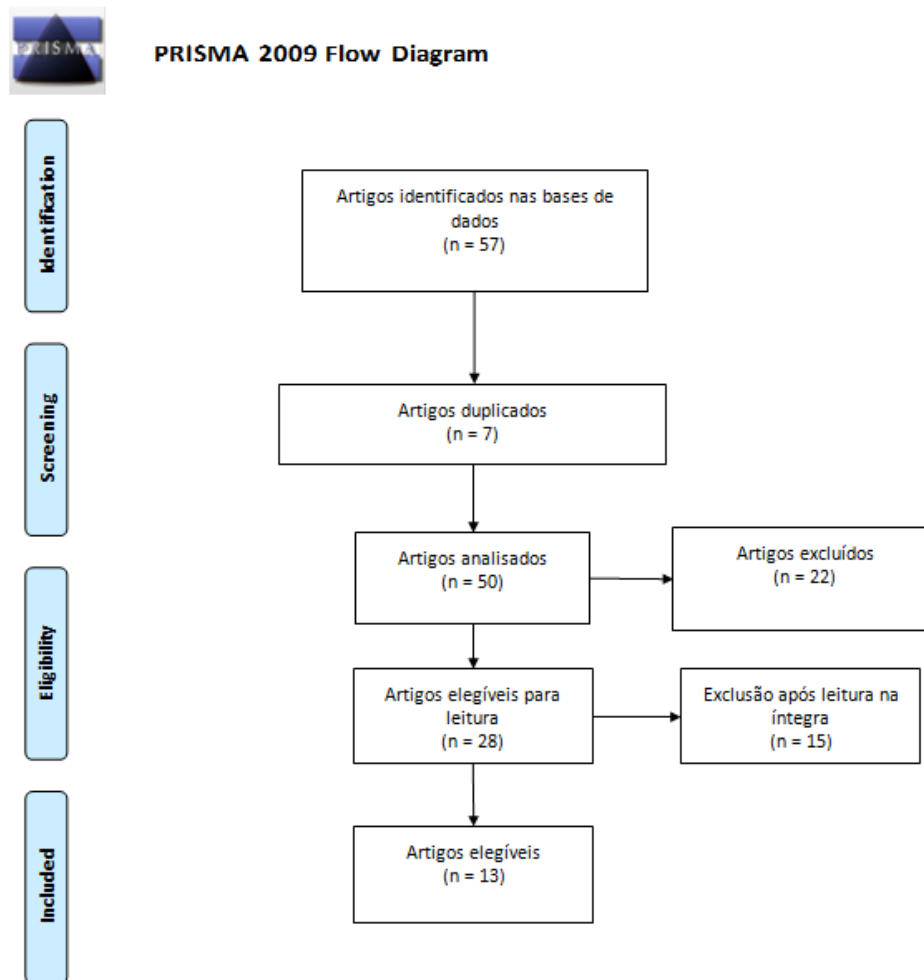
Por tratar-se de revisão integrativa, a pesquisa não foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa, porém serão mantidas as ideias dos autores das publicações utilizadas no desenvolvimento deste estudo.

Classificaram-se os artigos encontrados quanto ao tipo de pesquisa e nível de evidência: Nível 1 - evidências providas de revisão sistemática ou metanálise; Nível 2 - evidências derivadas de, pelo menos, um ensaio clínico randomizado controlado bem delineado; Nível 3 - evidências obtidas de ensaios clínicos bem delineados sem randomização; Nível 4 – evidências provenientes de estudos de coorte e de caso controle bem delineados; Nível 5 – evidências originárias de revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos; Nível 6 – evidências derivadas de um único estudo descritivo ou qualitativo; Nível 7 - evidências oriundas de opinião de autoridades e/ou relatório de comitês de especialistas.²⁰

3 RESULTADOS

Foram encontrados 57 artigos inicialmente. Entre as bases de dados utilizadas, foram encontrados 47 estudos na MEDLINE, sete na LILACS, dois na SciELO e um na BBO. Após a retirada dos artigos duplicados, 50 destes foram submetidos à leitura dos títulos e resumos, sendo excluídos 22 por serem revisão. Assim, foram elencados 28 artigos para leitura na íntegra, onde 14 foram posteriormente excluídos. Destes, seis tratavam-se de questionários aplicados em profissionais de saúde sobre a aplicabilidade da Clorexidina na higiene oral. Cinco artigos analisavam a colonização e flora bacteriana, sem analisar objetivamente os índices de PAVM. Outros três estudos continham amostras de pacientes que não utilizaram ventilação mecânica, não se aplicando ao nosso primeiro critério definido (pacientes). Por fim, um artigo que encontrava-se não finalizado foi excluído da nossa seleção final. O fluxograma de seleção é apresentado na figura 1.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos segundo o Preferred Reporting Item for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA).¹⁹



Dentre os estudos revisados, 12 (92,3%) estavam editados na língua inglesa, com apenas um (7,7%) escrito em português. Cinco (38,4%) dos artigos selecionados eram brasileiros e seis (38,4%) dos estudos elencados foram publicados no ano de 2017. Quanto ao desenho dos estudos, oito (57%) eram estudos de coorte, sendo cinco (62,5%) prospectivos e três (37,5%) retrospectivos. Dois (15,3%) eram estudos experimentais, um (7,6%) quase experimental e dois (15,3%) eram ensaios clínicos. COVID-19. Os estudos abrangeram os níveis 2, 3, 4 e 6 de evidência, predominando os de nível 4 com oito artigos (61,5%). Além destes, haviam três artigos do nível 2 (23,1%), um artigo do nível 3 (7,6%) e um do nível 6 (7,6%). As amostras variaram de 58 a 5539 pacientes sob ventilação mecânica.

Dos 13 estudos finais selecionados, seis (46,1%) utilizaram no protocolo de higiene oral a escovação dentária, enquanto apenas três (23%) utilizaram swab oral para este procedimento e um (7,6%) utilizou gaze. Os outros três (23%) artigos não

descreveram o protocolo utilizado. Seis (46,1%) estudos mostraram que a escovação dentária foi mais eficaz na redução de PAVM.

Ainda sobre o protocolo, sete (53,8%) estudos fizeram uso da solução de clorexidina 0,12% e um (7,6%) utilizou a solução de clorexidina 2%. Três (23%) utilizaram a clorexidina em gel, dois (15,3%) destes com a concentração 0,12% e um (7,6%) com a concentração 2%. Além disso, um (7,6%) estudo não citou a concentração de clorexidina utilizada e outro (7,6%) não citou a concentração final após a diluição da clorexidina 0,5% usada no protocolo.

Em relação aos três (23%) artigos que empregaram a clorexidina na forma de gel os resultados foram favoráveis (tanto na concentração de 0,12% quanto na de 2%), com redução da PAVM superior às soluções de clorexidina nas diferentes concentrações utilizadas. Além disso, demonstraram maior facilidade de aplicação, diminuindo consequentemente o tempo gasto na realização da higiene oral.

Por fim, 12 (92,3%) artigos apontaram que protocolos que envolveram utilização da clorexidina como agente antimicrobiano oral obtiveram redução significativa nos índices de PAVM. Por outro lado, um (7,6%) deles evidenciou ação superior do peróxido de hidrogênio para diminuição da PAVM quando comparado à clorexidina 0,12%, mas ainda assim ambas as substâncias foram capazes de diminuir essas taxas. Outro estudo demonstrou ação semelhante entre a solução de glutamina 5% e a solução de clorexidina 2%, onde as duas soluções tiveram redução significativa dos índices. Além disso, um terceiro artigo indicou ação superior da clorexidina 0,2% quando comparado ao metronidazol tópico para a diminuição dos níveis da PAVM. Um (7,6%) artigo não demonstrou eficácia da clorexidina 0,12% na diminuição de PAVM.

Os dados coletados dos artigos que compuseram a amostra final são mostrados no quadro 1.

Quadro 1- Apresentação dos artigos quanto ao autor/ano/país, objetivo, delineamento metodológico, nível de evidência, protocolo/amostra e resultados.

Autor(es) / Ano / País	Título Original	Objetivo	Método / Amostra / Nível de Evidência	Protocolo	Resultados
Lev et. al ²⁰ (2015) Israel	The effect of different oral hygiene treatments on the occurrence of ventilator associated pneumonia (VAP) in ventilated patients	Examinar os efeitos da higiene oral contendo escovação dentária, limpeza da cavidade oral e aplicação de antisséptico tópico, comparando os índices de PAVM entre estes pacientes que receberam escovação dentária daqueles submetidos à higiene oral padrão	Coorte prospectivo / 90 pacientes de UTI geral / Nível 4	Higiene oral com esponja embebida em clorexidina 0,12% versus escovação com swab embebido em peróxido de hidrogênio associado ou não à enxaguante bucal.	O grupo utilizando peróxido de hidrogênio teve menor índice de PAVM. Para aumentar a eficácia de qualquer antisséptico devemos incluir uma linha de cuidados com escovação dentária e sucção.
Klompas et. al ²¹ (2016) EUA	Associations Between Ventilator Bundle Components and Outcomes	Avaliar as associações entre os componentes individuais e coletivos de um bundle e eventos associados à ventilação, tempo de extubação, mortalidade associada à ventilação, tempo de alta hospitalar, e mortalidade hospitalar	Coorte retrospectivo / 5539 pacientes em UTI Geral / Nível 4	Uso de gluconato de clorexidina (sem dados sobre concentração e frequência de aplicação)	A higiene oral com clorexidina como um dos componentes do bundle demonstrou diminuição das taxas de PAVM, porém não diminuiu o tempo de ventilação mecânica, e foi associada a um aumento na mortalidade.
Felix et. al ²² (2016) Brasil	Avaliação do impacto de dois diferentes métodos de higiene oral com clorexidina na prevenção de pneumonia associada à ventilação mecânica	Avaliar os efeitos da higiene bucal com gaze versus a com escova dental manual, ambas embebidas em clorexidina 0,12%, na prevenção de PAV, em pacientes em estado crítico, recebendo ventilação mecânica	Ensaio clínico prospectivo e randomizado / 58 pacientes de UTI geral / Nível 2	Higiene oral com gaze versus escova dental manual, ambas embebidas em clorexidina 0,12%	Houve menor número de casos de PAVM no grupo que utilizou escova dental (e diminuição de patógenos respiratórios)
Chen et. al ²³ (2016) China	Prospective observational study to compare oral topical metronidazole versus 0.2% chlorhexidine gluconate to prevent nosocomial pneumonia	Investigar se a implementação sustentada de higiene oral com clorexidina ou metronidazol podem reduzir efetivamente a incidência de pneumonia nosocomial em pacientes de UTI e as alterações microbiológicas concomitantes	Coorte prospectivo / 873 pacientes admitidos em UTI de emergência / Nível 4	Utilização de swab em superfícies de mucosas, língua e dentes, duas vezes por dia embebido em metronidazol tópico ou versus solução de clorexidina 0,2%	A diminuição de PAVM foi maior no grupo com clorexidina. Não houve diferença entre os tipos de patógenos colonizadores nos dois grupos
Su K-C et. al ²⁴ (2017) Taiwan	A simplified prevention bundle with dual hand hygiene audit reduces early-onset ventilator-associated pneumonia in cardiovascular surgery units: An interrupted time-series analysis	Investigar a eficácia de um bundle de prevenção simplificado baseado, com higiene oral auditada dual hand sobre a incidência de PAVM de início precoce	Estudo quase-experimental / 1512 pacientes em UTI de cardiologia / Nível 6	Escovação dentária, enxágue com clorexidina 0,1% e checklist de performance	O bundle associado ao checklist de performance e à aderência da equipe na realização de higiene oral mostrou redução significativa nos índices de PAVM.
PharmD et. al ²⁵ (2017) França	Comparative study of 2 oral care protocols in intensive care units	Medir a melhoria da qualidade dos cuidados orais após a implementação de um novo protocolo de higiene bucal, além de monitorar as taxas de PAVM	Coorte prospectivo / 2030 pacientes em UTI geral / Nível 4	Escovação dentária com clorexidina 0,5% diluída e aspiração final, três vezes ao dia	O protocolo realizado demonstrou benefícios e redução dos índices de PAVM.

Continuação Quadro 1

Tang et. al ²⁶ (2017) Taiwan	An Observational Study to Compare Oral Hygiene Care With Chlorhexidine Gluconate Gel Versus Mouthwash to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia	Comparar a eficácia do gel de clorexidina com a solução oral de clorexidina na redução do risco de PAVM em Unidades de Terapia Intensiva	Coorte prospectivo / Pacientes em duas UTIs cirúrgicas / Nível 4	Higiene oral diária com clorexidina gel 0,2% versus solução de clorexidina 0,2%	A clorexidina gel demanda menos tempo para higiene oral, tem menor custo e os seus resultados na redução de PAVM foram superiores do que a solução aquosa.
Kaya et. al ²⁷ (2017) Turquia	Effects of oral care with glutamine in preventing ventilator-associated pneumonia in neurosurgical intensive care unit patients	Determinar os efeitos da glutamina na prevenção da PAVM em pacientes de UTI neurocirúrgica	Estudo experimental randomizado controlado / 88 pacientes de UTI de neurocirurgia / Nível 2	Higiene oral com clorexidina 2% como grupo controle e glutamina 5%	Não houve diferença significativa entre os dois grupos na prevenção de mucosite ou PAVM
de Lacerda Vidal et. al ²⁸ (2017) Brasil	Impact of oral hygiene involving toothbrushing versus chlorhexidine in the prevention of ventilator-associated pneumonia: a randomized study	Verificar se a higiene oral realizada por escovação dentária com clorexidina em gel a 0,12% reduz a incidência de PAVM, a duração de ventilação mecânica, o tempo de internação e a taxa de mortalidade na UTI, quando comparada com a higiene oral realizada com clorexidina a 0,12% sem escovação dentária em pacientes adultos em ventilação artificial	Coorte prospectivo randomizado / 213 pacientes de UTI geral / Nível 4	Higiene oral com clorexidina gel 0,12% associado a escovação e solução de clorexidina 0,12% sem escovação, ambas duas vezes por dia	Houve diminuição dos índices de PAVM e do tempo de VM no grupo de escovação com clorexidina 0,12% gel, porém sem resultados significativos. Em relação à mortalidade, não foram observadas diferenças entre os dois grupos.
Chacko et. al ²⁹ (2017) Índia	Oral decontamination techniques and ventilator-associated pneumonia	Avaliar a eficácia de uma nova técnica de higiene oral na redução da PAVM em pacientes sob ventilação mecânica, comparando a incidência da PAVM.	Ensaio clínico duplo-cego controlado randomizado / 206 pacientes em UTI geral / Nível 2	Clorexidina 0,12% aplicada com swab e seringa versus aplicação com escovação dentária	Não houve diferença significativa entre os grupos.
Deschepper et. al ³⁰ (2018) Bélgica	Effects of chlorhexidine gluconate oral care on hospital mortality: a hospital-wide, observational cohort study	Avaliar o efeito dos cuidados orais com clorexidina na mortalidade em uma grande coorte	Coorte retrospectivo unicêntrico / 82274 pacientes hospitalizados na instituição / Nível 4	Uso de clorexidina 0,12% ou 0,05%, ambas três vezes ao dia, avaliando a exposição (<300mg ou >300mg) à substância.	Em pacientes sob VM (n=3750) não foi observada redução significativa da PAVM ou aumento da mortalidade.
Scalco et. al ³¹ (2019) Brasil	Análise da Influência Preventiva de um Protocolo de Higiene oral na Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica	Avaliar a influência de um protocolo de higiene oral na incidência de PAVM entre pacientes de UTI ventilados mecanicamente	Estudo experimental controlado / Pacientes em UTI geral / Nível 3	Aspiração de secreções orais, escovação de dentes e língua com escova de sucção, higiene das mucosas com gaze embebida no gel de clorexidina 0,12% e irrigação final com soro fisiológico.	Houve redução significativa da PAVM, auxiliando significativamente a redução de custos da instituição.
Galhardo et. al ³² (2020) Brasil	Impact of Oral Care and Antisepsis on the Prevalence of Ventilator-Associated Pneumonia	Avaliar o impacto da higiene bucal e do uso de gluconato de clorexidina na prevenção da pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI)	Coorte retrospectivo / 558 pacientes em UTI geral / Nível 4	Higiene oral com gaze embebida em clorexidina 0,12%, seguida de higienização das superfícies com soro fisiológico e aspiração final	O estudo mostrou redução significativa das taxas de PAVM após implementação do protocolo de higiene oral.

4 DISCUSSÃO

A PAVM continua sendo uma das principais infecções nosocomiais nas Unidades de Terapia Intensiva. Ocupa a segunda posição entre os processos infecciosos mais

comuns, chegando a afetar até um terço dos pacientes submetidos à ventilação mecânica^{33,34}.

Há mais de 20 anos, pesquisadores relacionam os cuidados com a higiene e descontaminação oral dos pacientes com o desenvolvimento da PAVM. Diversos *bundles* foram elaborados agregando medidas preventivas para a diminuição destes índices, determinando protocolos de descontaminação oral e a utilização da clorexidina como procedimentos básicos e recomendados para este fim. Lerma et. al³⁵ (2014) estabeleceu uma intervenção simultânea multimodal estruturando em um bundle sete medidas básicas. A higiene oral com clorexidina compôs uma destas medidas, devendo ser realizada três vezes ao dia, após as verificações de rotina do *cuff*.

Os estudos dessa revisão envolveram pacientes submetidos à ventilação mecânica, em UTIs cirúrgica, geral, cardiológica, neurológica e de emergência. Um dos estudos³⁰, cuja proposta foi avaliar o impacto de duas diferentes concentrações de clorexidina (0,12% e 0,05%) em pacientes de UTI geral, não demonstrou eficácia na redução de PAVM.

Apesar desse resultado, os outros 12 artigos finais selecionados demonstraram a eficiência e capacidade da clorexidina em reduzir os níveis de PAVM em pacientes admitidos em UTI, com resultados satisfatórios mesmo quando comparada com outras substâncias, como o metronidazol tópico²³.

Kaya et al²⁷ (2017) realizou um estudo comparando os efeitos da clorexidina 2% com a glutamina 5% tanto na redução da PAVM quanto na prevenção da mucosite. Não houve diferença significativa entre os dois grupos, o que significa que ambas as soluções possuem o potencial de reduzir estes índices, sendo passíveis de uso no âmbito hospitalar.

Outros artigos presentes na literatura internacional também realizaram comparações entre a clorexidina e outras substâncias potencialmente eficazes na diminuição dos patógenos orais com potencial de desenvolvimento de PAVM. Mutters et al³⁴ (2015) em um estudo controlado e randomizado comparou a ação da clorexidina 0,1% com Octenidol® (colutório bucal antibacteriano) e com o grupo controle utilizando Glandomed®, (colutório bucal sem propriedades antissépticas) aplicados sobre as superfícies orais quatro vezes ao dia. O Octenidol® se mostrou superior na redução da flora bacteriana quando comparado à clorexidina e Glandomed®, ao mesmo tempo em que não houve diferença significativa entre as duas últimas substâncias mencionadas. Os autores citam também que o Octenidol® possui menores propriedades citotóxicas e obteve melhores resultados na diminuição dos patógenos periodontais quando analisados

in vitro. Além disso, o colutório Glandomed® possui uma pequena quantidade de clorexidina (<0,1%) que atua como um estabilizante químico, o que possivelmente poderia ocasionar uma alteração dos resultados envolvendo este grupo.

Safarabadi et. al³⁶ (2017) realizou um ensaio clínico comparando a solução de clorexidina 0,2% com uma solução de equinácea 0,01% (obtido da *Echinacea purpúrea*, gênero de plantas herbáceas que possui capacidade de estimular o sistema imune e combater a inflamação), utilizando o mesmo protocolo para os dois grupos. Ao fim do estudo, os resultados obtidos mostraram que houve maior diminuição da flora microbiana nos pacientes submetidos à descontaminação oral com o extrato de equinácea.

Em outro ensaio³⁷, uma emulsão contendo *Lactobacillus plantarum* 299 (Lp299) foi comparada a solução de clorexidina 0,1%. Tratando-se da redução de potenciais patógenos, não houve diferença significativa entre os dois grupos. Além disso, não houve alteração em relação à redução de PAVM, taxa de mortalidade e número de dias em ventilação mecânica.

O artigo de Lev et. al²⁰ (2015) demonstrou ação superior do peróxido de hidrogênio para a higiene oral dos pacientes intubados quando comparado com a clorexidina, porém o protocolo e método de aplicação utilizados foram diferentes. No grupo do peróxido de hidrogênio a 1,5% foi realizada escovação mecânica associada à bicarbonato de sódio, sucção com swab e hidratação das mucosas orais, enquanto no grupo controle, com clorexidina 0,2% foi utilizada apenas uma esponja atraumática embebida na solução, com auxílio de um afastador. O autor cita que para o protocolo de higiene oral ser eficaz deve conter escovação dentária, sucção, enxágue e hidratação bucal. Dessa forma, os resultados podem se apresentar alterados, visto que os diferentes dispositivos empregados e o nível de remoção mecânica da placa bacteriana são capazes de modificá-los^{22,28}.

A escovação dentária mecânica se mostra um fator importante no controle dos crescimento de patógenos na cavidade oral, e é apresentada por diversos autores como um dos elementos necessário para a prevenção da PAVM. Em um estudo brasileiro foi comprovado que a utilização de escovação dentária com clorexidina gel 0,12% teve redução superior do tempo de ventilação mecânica e dos índices de PAVM quando comparado com a higiene oral apenas com a gaze embebida em solução aquosa de clorexidina 0,12%²⁸. Outros estudos também demonstram diminuição significativa da PAVM ao utilizar protocolos de higiene oral que continham escovação dentária com clorexidina^{22,24,25}. Em contraposição, o artigo de Chacko et. al²⁹ (2017) indicou que não

houve diferença significativa na redução da PAVM entre grupos que utilizaram a solução de clorexidina 0,2% com gaze ou escovação dental seguida de sucção, apesar de mencionar que uma higiene oral minuciosa é um dos fatores chave, quando associada à outras medidas de um *bundle* para prevenir casos de PAVM²⁹. É um consenso entre a maioria dos autores que qualquer protocolo de higiene oral instituído, deve estar associado a outras medidas preventivas num *bundle* específico^{21,24,29,32,38-39}.

Outro fator a ser considerado, é a forma de apresentação da clorexidina. Três (23%) artigos nesta revisão utilizaram a clorexidina em gel, dois na concentração 0,12%^{28,31} e um com 0,2%²⁶. No estudo de Lacerda et. al²⁸ (2017) comparando a escovação mecânica e o uso de swab, a substância foi utilizada em gel e em forma aquosa, ambas em concentração 0,12%. Apesar do pequeno número de amostra, os pacientes que receberam higiene oral com o gel tiveram significativamente menor incidência de PAVM²⁸. O autor menciona que os dois grupos não teriam diferenças entre si em relação ao agente bacteriano por possuírem a mesma concentração, porém além de atuar de maneira diferente nas superfícies devido as suas propriedades, é possível ter maior controle na aplicação do gel e execução do procedimento.

Tang et. al²⁷ (2017) demonstrou em seu trabalho que a clorexidina em gel possui maior desempenho, demanda menos tempo no uso e pode auxiliar na redução de custos hospitalares, quando comparada com a forma aquosa²⁷.

O método de aplicação, as concentrações, a frequência e a forma de apresentação são fatores capazes de influenciar os resultados finais obtidos nos estudos e até hoje não há padrão ou consenso na literatura em relação a essas características. Na prática o que ocorre muitas vezes durante a higiene oral é a utilização de palitos de madeira envoltos em gaze e embebidos em clorexidina, pois em muitas instituições essa é a realidade possível, apesar de muito distante do ideal.

A presença de um cirurgião-dentista na equipe multiprofissional nas UTIs é de extrema valia e importância^{25,28,39-42}. Galhardo et. al³² (2020) preconiza o trabalho interprofissional como uma das medidas para a prevenção da PAVM, com a proposta de diminuir a colonização de patógenos orais e dispor de avaliações periódicas do cirurgião-dentista para garantir a eficácia do processo. Um estudo brasileiro³⁹ avaliou a taxa de adesão da equipe de enfermagem às medidas preventivas após a reestruturação de um *bundle* de prevenção de PAVM, e mostrou que a higiene oral foi o item de menos aderência e conhecimento da equipe. O artigo de Sreenivasan et. al⁴² (2018) sustenta esses resultados. Em um levantamento com a equipe de enfermagem de uma UTI na Índia,

93% dos profissionais participantes declararam possuir conhecimento sobre as possíveis complicações associadas à falta de higiene oral, mas apenas 18% deles responderam as perguntas que correlacionava entre os cuidados bucais e a PAVM.

Além da padronização dos protocolos de cuidados orais, o treinamento e a conscientização da equipe fazem parte da estratégia de prevenção da PAVM. Assim, é a partir desse princípio que conseguiremos atingir um padrão superior de assistência e promover a segurança do paciente.

5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A heterogeneidade dos protocolos expostos se mostrou uma limitação importante, bem como a falta de padronização das concentrações e apresentações das soluções de clorexidina nos trabalhos encontrados. Assim, encontramos dificuldades para realizar as comparações e conclusões do estudo.

6 CONTRIBUIÇÕES PARA A PRÁTICA

Este estudo apresentou as considerações mais recentes presentes em literatura nacional e internacional sobre a utilização da clorexidina como agente antimicrobiano para higiene oral de pacientes intubados e seu papel na prevenção da PAVM. A compreensão dos diferentes protocolos utilizados e sua eficácia contribui para a prática hospitalar, oferece segurança para os pacientes e possibilita a sistematização dos procedimentos, promovendo também uma redução significativa dos custos hospitalares.

7 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Essa revisão explorou a utilização da clorexidina para a prevenção de PAVM e os protocolos utilizados para a aplicação da mesma. Como resultado, obteve-se que 12 dos 13 artigos finais selecionados demonstraram a eficiência e capacidade da clorexidina em reduzir os níveis de PAVM em pacientes admitidos em UTI; que a escovação dentária se mostrou mais eficaz e que a clorexidina na forma de gel (tanto na concentração de 0,12% quanto na de 2%), mostrou resultados favoráveis na redução da PAVM superior às soluções de clorexidina, além de demonstrar maior facilidade de aplicação.

Apesar dos estudos acerca deste tema serem realizados há mais de dez anos, ainda não há padronização para o uso desta substância. Os dispositivos utilizados, protocolos, concentrações e apresentações da solução de clorexidina diferem significativamente entre os trabalhos existentes na literatura, não havendo um consenso sobre a temática.

A partir deste levantamento, sugerimos que mais estudos sejam realizados, a fim de obter um senso geral sobre concentração e forma de aplicação, além de proporcionar uma uniformização dos protocolos.

REFERÊNCIAS

1. Kollef MH. Epidemiology and risk factors for nosocomial pneumonia. Emphasis on prevention. *Clin Chest Med.* 1999 Sep;20(3):653-70.
2. Kollef MH. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med.* 2004 Jun;32(6):1396-405.
3. Bercault N, Boulain T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. *Crit Care Med.* 2001 Dec;29(12):2303-9.
4. Eom JS, Lee MS, Chun HK, Choi HJ, Jung SY, Kim YS, Yoon SJ et. al. The impact of a ventilator bundle on preventing ventilator-associated pneumonia: a multicenter study. *Am J Infect Control.* 2014 Jan;42(1):34-7.
5. Cook DJ, Kollef MH. Risk factors for ICU-acquired pneumonia. *JAMA.* 1998 May 27;279(20):1605-6.
6. Oliveira J, Zagalo C, Cavaco-Silva P. Prevention of ventilator-associated pneumonia. *Rev Port Pneumol.* 2014 May-Jun;20(3):152-61.
7. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R et. al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest.* 2002 Dec;122(6):2115-21.
8. Sona CS, Zack JE, Schallom ME, McSweeney M, McMullen K, Thomas J et. al. The impact of a simple, low-cost oral care protocol on ventilator-associated pneumonia rates in a surgical intensive care unit. *J Intensive Care Med.* 2009 Jan-Feb;24(1):54-62.
9. Meyer E, Schwab F, Gastmeier P. Nosocomial methicillin resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia - epidemiology and trends based on data of a network of 586 German ICUs (2005-2009). *Eur J Med Res.* 2010 Nov 30;15(12):514-24.
10. do Amorim CV, Aun CE, Mayer MP. Susceptibility of some oral microorganisms to chlorhexidine and paramonochlorophenol. *Braz Oral Res.* 2004 Jul-Sep;18(3):242-6.
11. Emilson CG. Susceptibility of various microorganisms to chlorhexidine. *Scand J Dent Res.* 1977 May;85(4):255-65.
12. Rello J, Lode H, Cornaglia G, Masterton R; VAP Care Bundle Contributors. A European care bundle for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2010 May;36(5):773-80.
13. Bellissimo-Rodrigues F, Bellissimo-Rodrigues WT, Viana JM, Teixeira GC, Nicolini E, Auxiliadora-Martins M et. al. Effectiveness of oral rinse with chlorhexidine in preventing nosocomial respiratory tract infections among intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009 Oct;30(10):952-8.
- 14 Scannapieco FA, Yu J, Raghavendran K, Vacanti A, Owens SI, Wood K et. al. A randomized trial of chlorhexidine gluconate on oral bacterial pathogens in mechanically ventilated patients. *Crit Care.* 2009;13(4):R117.

15. Özçaka Ö, Başoğlu OK, Buduneli N, Taşbakan MS, Bacakoğlu F, Kinane DF. Chlorhexidine decreases the risk of ventilator-associated pneumonia in intensive care unit patients: a randomized clinical trial. *J Periodontal Res.* 2012 Oct;47(5):584-92.
16. Plantinga NL, Wittekamp BHJ, Leleu K, Depuydt P, Van den Abeele AM, Brun-Buisson C, Bonten MJM. Oral mucosal adverse events with chlorhexidine 2% mouthwash in ICU. *Intensive Care Med.* 2016 Apr;42(4):620-621.
17. Mendes Karina Dal Sasso, Silveira Renata Cristina de Campos Pereira, Galvão Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto contexto - enferm.* [Internet]. 2008 [cited 2021 Jan 30] ; 17(4): 758-764. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000400018&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>.
18. Santos Cristina Mamédio da Costa, Pimenta Cibele Andrucio de Mattos, Nobre Moacyr Roberto Cuce. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev. Latino-Am. Enfermagem* [Internet]. 2007 [cited 2021 Jan 30] ; 15(3): 508-511. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692007000300023&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>.
19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000097. .
20. Melnyk B, Fineout-Overholt E. Evidence based practice in nursing & healthcare: a guide to best practice. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins 2005.
21. Lev A, Aied AS, Arshed S. The effect of different oral hygiene treatments on the occurrence of ventilator associated pneumonia (VAP) in ventilated patients. *J Infect Prev.* 2015 Mar;16(2):76-81.
22. Klompas M, Li L, Kleinman K, Szumita PM, Massaro AF. Associations Between Ventilator Bundle Components and Outcomes. *JAMA Intern Med.* 2016 Sep 1;176(9):1277-83.
23. Félix, L. C. Avaliação do impacto de dois diferentes métodos de higiene oral com clorexidina na prevenção de pneumonia associada à ventilação mecânica. *DCOD UFC* [Internet]. 2016. [citado 2016 Fev 24]; (1) 1-59 Disponível em: <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/16357>
24. Chen Y, Mao EQ, Yang YJ, Zhao SY, Zhu C, Wang XF et. al. Prospective observational study to compare oral topical metronidazole versus 0.2% chlorhexidine gluconate to prevent nosocomial pneumonia. *Am J Infect Control.* 2016 Oct 1;44(10):1116-1122.
25. Su KC, Kou YR, Lin FC, Wu CH, Feng JY, Huang SF et. al. A simplified prevention bundle with dual hand hygiene audit reduces early-onset ventilator-associated pneumonia in cardiovascular surgery units: An interrupted time-series analysis. *PLoS One.* 2017 Aug 2;12(8):e0182252.

26. Ory J, Raybaud E, Chabanne R, Cosserant B, Faure JS, Guérin R, Calvet L, Pereira B, Mourgues C, Guelon D, Traore O. Comparative study of 2 oral care protocols in intensive care units. *Am J Infect Control*. 2017 Mar 1;45(3):245-250.
27. Tang HJ, Chao CM, Leung PO, Lai CC. An Observational Study to Compare Oral Hygiene Care With Chlorhexidine Gluconate Gel Versus Mouthwash to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017 May;38(5):631-632.
28. de Lacerda Vidal CF, Vidal AK, Monteiro JG Jr, Cavalcanti A, Henriques APC, Oliveira M et. al. Impact of oral hygiene involving toothbrushing versus chlorhexidine in the prevention of ventilator-associated pneumonia: a randomized study. *BMC Infect Dis*. 2017 Jan 31;17(1):112.
29. Chacko R, Rajan A, Lionel P, Thilagavathi M, Yadav B, Premkumar J. Oral decontamination techniques and ventilator-associated pneumonia. *Br J Nurs*. 2017 Jun 8;26(11):594-599.
30. 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 Jul;44(7):1017-1026.
31. Scalco J, Fernandes T, Scalco F, Ribeiro E, Shiguematsu S, Poleti M. Analysis of the Preventative Influence of an Oral Hygiene Protocol on Ventilator-Associated Pneumonia. *J Health Sci*. 2019 Jul;21(2):281-3.
32. Galhardo LF, Ruivo GF, Santos FO, Ferreira TT, Santos J, Leão MV et. al. Impact of Oral Care and Antisepsis on the Prevalence of Ventilator-Associated Pneumonia. *Oral Health Prev Dent*. 2020 Apr 1;18(1):331-336.
33. van Vught LA, Klein Klouwenberg PM, Spitoni C, Scicluna BP, Wiewel MA, Horn J et. al. Incidence, Risk Factors, and Attributable Mortality of Secondary Infections in the Intensive Care Unit After Admission for Sepsis. *JAMA*. 2016 Apr 12;315(14):1469-79.
34. Mutters NT, Neubert TR, Nieth R, Mutters R. The role of Octenidol(®), Glandomed(®) and chlorhexidine mouthwash in the prevention of mucositis and in the reduction of the oropharyngeal flora: a double-blind randomized controlled trial. *GMS Hyg Infect Control*. 2015 Feb 13;10
35. Álvarez Lerma F, Sánchez García M, Lorente L, Gordo F, Añón JM, Álvarez J et. al. Guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia and their implementation. The Spanish "Zero-VAP" bundle. *Med Intensiva*. 2014 May;38(4):226-36.
36. Safarabadi M, Ghaznavi-Rad E, Pakniyat A, Rezaie K, Jadidi A. Comparing the Effect of Echinacea and Chlorhexidine Mouthwash on the Microbial Flora of Intubated Patients Admitted to the Intensive Care Unit. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2017 Nov-Dec;22(6):481-485.
37. Klarin B, Adolfsson A, Torstensson A, Larsson A. Can probiotics be an alternative to chlorhexidine for oral care in the mechanically ventilated patient? A multicentre, prospective, randomised controlled open trial. *Crit Care*. 2018 Oct 28;22(1):272.

38. Shitrit P, Meirson M, Mendelson G, Chowers M. Intervention to Reduce Ventilator-Associated Pneumonia in Individuals on Long-Term Ventilation by Introducing a Customized Bundle. *J Am Geriatr Soc*. 2015 Oct;63(10):2089-93.
39. Miranda AF, de Paula RM, de Castro Piau CG, Costa PP, Bezerra AC. Oral care practices for patients in Intensive Care Units: A pilot survey. *Indian J Crit Care Med*. 2016 May;20(5):267-73.
40. Silva-Lourençone E, Branco A, Baptista-Monteiro A, Petittembert-Fonseca J, Aquino-Caregnato R. Adherence to preventive measures versus incidence of ventilator-associated pneumonia. *Rev de Epidem e Cont de Inf*. [Internet]. 2019 [Cited 2021 Jan 30]; v. 9, n. 2. Available from: <https://online.unisc.br/seer/index.php/epidemiologia/article/view/12596>
41. e Silva ME, Resende VL, Abreu MH, Dayrell AV, Valle Dde A, de Castilho LS. Oral hygiene protocols in intensive care units in a large Brazilian city. *Am J Infect Control*. 2015 Mar 1;43(3):303-4.
42. Sreenivasan VPD, Ganganna A, Rajashekaraiah PB. Awareness among intensive care nurses regarding oral care in critically ill patients. *J Indian Soc Periodontol*. 2018 Nov-Dec;22(6):541-545.