



PROJETO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

CURSO DE ODONTOLOGIA

AVALIAÇÃO DO EFEITO DO USO DE
ENXAGUATÓRIO BUCAL COM CLOREXIDINA
NA PRESSÃO ARTERIAL DE PESSOAS SAUDÁVEIS

Professora responsável: Adriana Silva da Costa Cruz

Novembro/2023

1. RESUMO

A clorexidina é um antimicrobiano utilizado para antissepsia de pele e mucosas. Na Odontologia é amplamente empregada no controle do biofilme bacteriano após cirurgias odontológicas e em pacientes impossibilitados de higienização, como os pacientes hospitalizados em unidades de terapia intensiva (UTI). Porém, alguns estudos têm demonstrado riscos decorrentes do uso de clorexidina, como a alteração da microbiota bucal, o desenvolvimento de resistência antimicrobiana e, mais recentemente, tem sido relatada associação entre o uso da substância e o aumento da pressão arterial. O objetivo deste estudo é avaliar o efeito do uso de enxaguatório bucal contendo clorexidina sobre a pressão arterial de pessoas saudáveis. Será realizado um ensaio clínico randomizado duplo cego com 26 pacientes que utilizarão enxaguatório bucal contendo clorexidina ou placebo durante sete dias e terão sua pressão arterial aferida antes e depois dos ciclos com cada um dos enxaguatórios bucais. Os dados serão submetidos a teste estatístico para detectar diferenças nos valores de pressão arterial, comparando o uso de clorexidina e placebo. Será realizado Teste T pareado caso os dados tenham distribuição normal ou teste Wilcoxon caso os dados não tenham distribuição normal. Espera-se que os resultados do estudo possam acrescentar evidências no sentido de esclarecer a segurança do uso da clorexidina como enxaguatório bucal.

Palavras chave: clorexidina, pressão arterial, microbiota bucal

2. INTRODUÇÃO

A clorexidina é um antimicrobiano com amplo espectro de atividade descrito pela primeira vez em 1954 (DAVIES *et al.*, 1954). Apresenta um mecanismo de ação que está relacionado às membranas celulares microbianas, onde provoca danos e extravasamento de material citoplasmático (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012). A substância exerce atividade sobre bactérias Gram-positivas, com efeito menos pronunciado em bactérias Gram-negativas, fungos e vírus envelopados (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012). É amplamente utilizada como antisséptico em pele e mucosas.

Dentre as propriedades que justificaram sua utilização como antisséptico cita-se estabilidade, alta substantividade e baixa toxicidade. A substantividade destaca a clorexidina dentre outros antissépticos pois é a capacidade da substância permanecer na região onde foi aplicada por um tempo prolongado devido à adsorção de sua molécula com a superfície (AHG *et al.*, 2007). Tem sido largamente usada em diversas áreas e ambientes, desde hospitais e outros ambientes clínicos como também uso doméstico em sabonetes, xampus, anti-sépticos para ferimentos, soluções para limpeza de lentes de contato, enxaguatórios bucais e até mesmo produtos cosméticos (FIORENTINO, 2009).

Na Odontologia, a clorexidina tem sido largamente utilizada para diversas finalidades. Sua utilização tem demonstrado eficácia na redução quantitativa da microbiota bucal e da formação de biofilme microbiano após bochecho com clorexidina 0,12% (VARONI *et al.*, 2012). Tem sido usada como anti-séptico nos períodos pré e pós-operatório de cirurgias, no controle do biofilme dentário para pacientes com dificuldade de realização de escovação, no tratamento de gengivite e doença periodontal, para irrigação e limpeza de canais radiculares, dentre outras. Atualmente, é o antisséptico mais utilizado para descontaminação bucal de pacientes hospitalizados, sob ventilação mecânica (FU *et al.*, 2023). A

recomendação de procedimentos de higiene e descontaminação bucal em pacientes hospitalizados tem sido tratada em diversos estudos e faz parte de protocolos para prevenção de infecções nosocomiais, principalmente as do trato respiratório (FU *et al.*, 2023).

Porém, alguns estudos têm alertado para potenciais riscos e malefícios que o uso da clorexidina pode acarretar. Há fortes indícios de que o uso indiscriminado da substância tenha importante contribuição no desenvolvimento de microrganismos resistentes a diversos fármacos (CIEPLIK *et al.*, 2019). Estudo publicado em 2020 mostrou modificação da composição da microbiota bucal em pacientes saudáveis após uso de enxaguatório bucal com clorexidina (BESCOS *et al.*, 2020). Outro estudo sugeriu aumento de mortalidade em pacientes hospitalizados que usaram clorexidina em relação a outros que não usaram a substância (DESCHEPPER *et al.*, 2018).

Alguns estudos, ainda não muito conclusivos, têm apontado para um aumento dos valores de pressão arterial em pacientes que fazem uso de clorexidina como antisséptico bucal (BONDONNO *et al.*, 2015). Uma das causas apontadas para esta alteração é a alteração da microbiota bucal causada pela clorexidina com redução de bactérias redutoras de nitrato, que contribuem para manutenção da saúde cardiovascular (BESCOS *et al.*, 2020; DESCHEPPER *et al.*, 2018). Esta modificação nos valores de pressão arterial pode estar relacionada aos dados que mostraram associação entre uso de clorexidina e aumento da mortalidade em pacientes hospitalizados (DESCHEPPER *et al.*, 2018). Portanto, mais estudos são necessários para estabelecer a relação de causa e efeito entre o uso da clorexidina e a alteração da pressão arterial.

3. OBJETIVO

O objetivo deste estudo é determinar se o uso de enxaguatório bucal com clorexidina a 0,12% pode provocar aumento da pressão arterial em pacientes saudáveis.

4. RELEVÂNCIA SOCIAL

A possibilidade da clorexidina provocar aumento da pressão arterial é algo importante de ser estudado pois, caso esta possibilidade seja confirmada, poderá ser necessária uma revisão das autorizações e protocolos de uso da substância como antisséptico.

5. MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de ensaio clínico randomizado duplo cego. Os participantes da pesquisa serão recrutados dentre alunos do curso de Odontologia do Centro Universitário Uniceplac. Os critérios de inclusão serão idade superior a 18 anos e bom estado de saúde. Os critérios de exclusão serão uso de antimicrobianos e/ou de enxaguatório bucal nos últimos três meses, tabagismo, alcoolismo, diabetes, doenças autoimunes, gengivite, periodontite e lesões da mucosa bucal. Também serão excluídos pacientes com valores limítrofes de pressão arterial, PA sistólica entre 130 e 139 mmHg e/ou diastólica entre 85 e 89 mmHg, segundo as Diretrizes Brasileiras de Pressão Arterial (BARROSO *et al.*, 2021). Pacientes com pressão arterial sistólica acima de 140 mmHg e/ou diastólica acima de 90 mmHg ou com medidas subsequentes que diferirem mais que 10 mmHg também serão excluídos do estudo e serão orientados a buscar avaliação médica.

O estudo será submetido à aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com seres humanos do Uniceplac e o protocolo será registrado na plataforma Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC). Todos os participantes receberão orientações e assinarão termo de consentimento livre e esclarecido.

Foi realizado um cálculo amostral, considerando um poder de 80%, erro alfa de 5%, análise bicaudal dos valores de pressão arterial sistólica e diastólica em grupos pareados, com tamanho do efeito estimado em 5

mmHg e desvio padrão estimado em 8 mm Hg, conforme valores encontrados em estudos prévios. A análise foi realizada no software G Power chegando ao tamanho amostral de 23 participantes. Considerando uma taxa de perda de 10%, 26 participantes serão necessários para a pesquisa.

No dia da avaliação inicial, os participantes serão examinados e serão coletadas informações sociodemográficas e de saúde. Para aferição da PA, o participante deverá permanecer sentado em ambiente tranquilo por cinco minutos, não deverá estar com a bexiga cheia, não deve ter praticado exercícios físicos nos últimos 60 minutos, nem ter fumado ou ingerido bebidas alcoólicas e café. Será realizada medição da pressão arterial nos dois braços e usado como referência o braço com o maior valor. Será usado equipamento oscilométrico de braço, posicionando o manguito ao nível do coração. O antebraço deverá estar apoiado; pernas, descruzadas; pés, apoiados no chão. Três medidas de PA serão realizadas, com intervalo de 1 a 2 minutos; e medidas adicionais se as duas primeiras leituras diferirem em > 10 mmHg. Será registrada a média das duas últimas leituras, sem arredondamentos.

Haverá randomização e os participantes receberão um frasco com enxaguatório bucal sem identificação de sua composição. O pesquisador responsável pelas avaliações não terá conhecimento da composição do enxaguatório bucal utilizado. Metade dos participantes irá receber uma solução de enxaguatório bucal placebo, cuja composição é de água destilada, essência e edulcorante. A outra parte dos participantes receberá uma solução de clorexidina a 0,12%. Os participantes serão instruídos a realizar bochechos com 15 mL da solução por um minuto, duas vezes ao dia, manhã e noite, durante sete dias.

Após sete dias, os participantes serão reavaliados e terão sua pressão arterial aferida da mesma forma já descrita. Os participantes serão instruídos a voltar à sua rotina normal e retornar ao ambiente da pesquisa após 7 dias quando de forma randomizada receberão nova solução de enxaguatório bucal. Este período para eliminação dos efeitos de um tratamento para início do seguinte foi definido com base em estudo da

literatura (TRIBBLE et al., 2019). Avaliação final será realizada ao final da terceira semana.

Os dados serão submetidos à análise estatística para detectar diferenças nos valores de pressão arterial com uso do enxaguatório bucal contendo clorexidina ou placebo. Será realizado teste T pareado em caso de distribuição normal dos dados ou teste de Wilcoxon, caso não haja distribuição normal.

6. RISCOS E BENEFÍCIOS

O uso da clorexidina oferece risco de reações locais como manchamento dos dentes, descamação da mucosa e alterações do paladar. Estas reações são reversíveis e estão relacionadas ao uso da substância por um período de tempo maior do que o estabelecido neste protocolo de pesquisa. Caso ocorra alguma destas alterações, será oferecido acompanhamento e tratamento pela equipe de pesquisa na própria clínica odontológica da faculdade.

Há risco de reação alérgica sobre o qual os participantes do estudo serão indagados a respeito de usos anteriores da substância e possíveis reações alérgicas. Além disso, a primeira utilização do enxaguatório bucal será realizada no ambiente de pesquisa, dentro da clínica odontológica do campus do Centro Universitário do Planalto Central, onde há um kit com medicamentos para situações de urgência/emergência e também equipe de brigada que possui equipamentos de primeiros socorros incluindo desfibrilador automático externo.

Há risco de aumento da pressão arterial com o uso do enxaguatório com clorexidina que deverá voltar ao normal após a cessação do uso da substância. O aumento nos valores de pressão arterial relatado em estudos anteriores com participantes hipertensos têm sido de 2,3 a 8 mmHg. Os participantes da pesquisa serão orientados a suspender o uso do enxaguatório bucal a qualquer sinal de reação adversa e entrar em contato imediatamente com a equipe de pesquisa.

Os resultados da pesquisa poderão trazer benefícios à população do ponto de vista da possível necessidade de revisão do uso de antissépticos como a clorexidina em tratamentos odontológicos e em protocolos hospitalares de limpeza bucal para a prevenção de infecções nosocomiais.

7. GARANTIAS ÉTICAS

Todos os participantes serão informados sobre o protocolo do estudo, seus riscos e benefícios. Será solicitado que assinem termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e será garantido o sigilo sobre a sua identidade, portanto somente seus dados serão utilizados sem a revelação de seu nome ou quaisquer outras características que poderão lhe identificar. Os resultados decorrentes da pesquisa serão divulgados aos participantes.

8. CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO

Atividades	Programação
Ajustes do Projeto de Pesquisa, registro do protocolo e aprovação pelo Comitê de Ética	Dezembro/2023 a Março/2024
Planejamento, treinamento da equipe de pesquisa e preparação dos materiais necessários	Abril/2024
Recrutamento dos participantes, exame clínico e orientações, coleta de dados	Maio a Agosto/2024

Compilação dos dados e tratamento estatístico	Setembro/2024
Revisão de literatura e redação do artigo	Outubro/2024
Envio para publicação	Novembro/2024

9. PLANILHA DE ORÇAMENTO

Item	Descrição	Quantidade	Custos (R\$)		Observações
			Unitário	Total	
1.Pessoal da Pesquisa					Não haverá pagamento de pesquisadores.
2. Sujeitos					
·Dispensação de drogas	Enxaguatório bucal contendo clorexidina ou placebo (200 mL)	72 frascos	25,00	1.800,00	Menor de 3 orçamentos.
·Exames (aferição de	Monitor de pressão arterial de braço				A equipe já dispõe deste

pressão arterial)					aparelho.
3.Material Permanente					Não há.
4.Material de Consumo					
·Papeleria (especificar)	Papel A4 para impressão de fichas clínicas e outros	3 resmas	22,90	68,70	Recursos da equipe de pesquisa
Outros (especificar)	Luvas de procedimento	5 caixas	17,90 (c/ 100)	89,50	Recursos da equipe de pesquisa
	Máscaras	5 caixas	7,50 (c/ 50)	37,50	Recursos da equipe de pesquisa
6.Outras Despesas					Não há.
TOTAL				1.800,00	

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHG, A.; BATISTIN ZANATTA, F.; KUCHENBECKER RÖSING, C. Chlorhexidine: action's mechanisms and recent evidences of it's efficacy over supragengival biofilm context **Scientific-A** 2007;1(2):35-43 [s.l: s.n.].

BARROSO, WKS.; RODRIGUES CIS.; BORTOLOTO LA., et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020 Arq. Bras. Cardiologia, v. 116, n. 3, p. 516–658, mar. 2021.

BESCOS, R.; ASHWORTH, A.; CUTLER, C.; BROOKES, Z. L.; BELFIELD, L.; RODILES, A.; CASAS-AGUSTENCH, P.; FARNHAM, G.; LIDDLE, L.; BURLEIGH, M.; WHITE, D.; EASTON, C.; HICKSON, M. Effects of Chlorhexidine mouthwash on the oral microbiome. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1–8, 2020.

BONDONNO, C. P.; LIU, A. H.; CROFT, K. D.; CONSIDINE, M. J.; PUDDEY, I. B.; WOODMAN, R. J.; HODGSON, J. M. Antibacterial mouthwash blunts oral nitrate reduction and increases blood pressure in treated hypertensive men and women. **American Journal of Hypertension**, v. 28, n. 5, p. 572–575, 2015.

CIEPLIK, F.; JAKUBOVICS, N. S.; BUCHALLA, W.; MAISCH, T.; HELLWIG, E.; AL-AHMAD, A. **Resistance toward chlorhexidine in oral bacteria-is there cause for concern?** **Frontiers in Microbiology** Frontiers Media S.A., 2019.

DAVIES, G. E.; FRANCIST, J.; MARTIN, A. R.; ROSE, F. L.; SWAIN, G. : **6-DI-4'-CHLOROPHENYLDIGUANIDOHEXANE (" HIBITANE "*)**. **LABORATORY INVESTIGATION OF A NEW ANTIBACTERIAL AGENT OF HIGH POTENCY** **J. Pharmacol.** [s.l: s.n.].

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 Medicine**, v. 44, n. 7, p. 1017–1026, 1 jul. 2018.

FIORENTINO FAM., desenvolvimento e controle de qualidade de formulação cosmética contendo gluconato de clorexidina [dissertation]. Universidade estadual paulista; 2009.

FU, L. S.; ZHU, L. M.; YANG, Y. P.; LIN, L.; YAO, L. Q. Impact of oral care modalities on the incidence of ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: A meta-analysis. **Medicine (United States)**, v. 102, n. 13, p. E33418, 2023.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. [s.l: s.n.]967 p.

TRIBBLE GD, ANGELOV N, WELTMAN R, WANG B-Y, ESWARAN SV, GAY IC, et al. Frequency of Tongue Cleaning Impacts the Human Tongue Microbiome Composition and Enterosalivary Circulation of Nitrate. **Front. Cell. Infect. Microbiol.** v. 9:, n. 9, mar.2019.

VARONI, E.; TARCE, M.; LEUVEN, K. U.; LODI, G.; CARRASSI, A. **Chlorhexidine (CHX) in dentistry: State of the art**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.fda.gov>.

