

Igiene del cavo orale: è arrivata l'era "post clorexidina"?

Oral care: is the "post-Chlorhexidine" age coming?

■ PASQUALE IOZZO¹, ALBERTO LUCCHINI², MONICA TREVISAN³, GUYA PIEMONTE⁴, MATTEO MANICI⁵, IRENE COMISSO⁶, FILIPPO MARCHESE⁷, ELISA MATTIUSI⁸, STEFANO ELLI⁹, CRISTIAN FUSI¹⁰, ENRICO BULLERI¹⁰, GUGLIELMO IMBRIACO¹¹, ALESSANDRA NEGRO¹², LAURA RASERO¹³, STEFANO BAMBI¹⁴

¹ Infermiere, Responsabile Assistenziale del Dipartimento Emergenza e Urgenza dell'Azienda Ospedaliero Universitaria "Paolo Giaccone" di Palermo.

² Infermiere Coordinatore, Terapia Intensiva Generale Ospedale San Gerardo, Azienda Socio Sanitaria Territoriale Monza.

³ Infermiera, dottoranda di ricerca in Scienze Infermieristiche, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze, Centro Regionale Allocazione Organi e Tessuti, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

⁴ Infermiera PhD, Assegnista di Ricerca, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze, Centro Regionale Allocazione Organi e Tessuti, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

⁵ Infermiere, Servizio di Anestesia, Terapia Intensiva e Centro del Dolore. Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma

⁶ Infermiera, Clinica di Anestesia e Rianimazione, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale

⁷ Infermiere, Area Critica, Formazione Infermieristica IRCCS ISMETT, Palermo

⁸ Tutor didattico, Corso di Studi in Infermieristica, Università degli Studi di Udine

⁹ Infermiere, Terapia Intensiva Generale dell'Azienda Socio-Sanitaria Territoriale Monza, Ospedale San Gerardo.

¹⁰ Infermiere di Cure Intense, Ente Ospedaliero Cantonale, Ospedale Regionale di Lugano, Svizzera

¹¹ Infermiere, Terapia Intensiva e Rianimazione, Ospedale Maggiore, Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna

¹² Infermiera Coordinatrice, Riabilitazione Cognitivo-Motoria. Ospedale "San Raffaele", Milano

¹³ Professore Associato MED 45, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze

¹⁴ Infermiere PhD, Terapia Intensiva e Sub-Intensiva di Medicina e Chirurgia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze



RIASSUNTO

Introduzione: L'igiene del cavo orale rappresenta uno dei pilastri all'interno dei "fundamental of care", trovando nel paziente critico con device endotracheale, in particolar modo quello ricoverato in terapia intensiva, una particolare ragion d'essere non soltanto nel mantenimento del comfort, ma anche e soprattutto nella prevenzione delle polmoniti associate a ventilazione meccanica (VAP). La clorexidina (CHX) collutorio o gel, usata in ambito odontoiatrico con ottimi risultati sull'abbattimento della placca batterica dentale, è diventata oggetto di attenzioni della ricerca clinica.

Metodi: revisione narrativa critica della letteratura.

Risultati: L'impiego di CHX collutorio nell'ambito di un programma di igiene del cavo orale eseguita con regolarità è entrato da anni all'interno dei bundle VAP, con livelli di evidenze riconosciute come moderate. Più recentemente sono emersi risultati contraddittori provenienti dalla letteratura primaria e secondaria, che suggerisce la possibile associazione della CHX nell'igiene del cavo orale con il rischio di mortalità dei pazienti. Sulla scorta di questi rilievi contrastanti, si è assistito al ritiro dell'uso della CHX collutorio dai bundle della VAP prodotti da società scientifiche come la Intensive Care Society, rimanendo indicata soltanto nella popolazione dei pazienti cardiotoracici in TI.

Conclusioni: occorrono ulteriori studi osservazionali per confermare l'associazione della CHX con gli esiti negativi dei pazienti in TI. Parallelamente, sarebbe indicato studiare nuovamente in modo sistematico e prospettico tutti i prodotti, anche quelli storicamente più diffusi come per esempio il bicarbonato di sodio o il timolo, alla ricerca di prove di efficacia in termini di decontaminazione del cavo orale e di influenza sugli esiti maggiori.

Parole chiave: clorexidina, igiene cavo orale, paziente critico, terapia intensiva, evidenze scientifiche.

**ABSTRACT**

Background: Oral care represents one of the “fundamental of care”, that is particularly important in critically ill patients with endotracheal devices. The oral care is aimed to maintain the comfort, and above all, to prevent Ventilator Associated Pneumoniae (VAP). Chlorhexidine (CHX) mouthwash or gel is used in the dental field with excellent results on the reduction of dental bacterial plaque. During the last 15 years CHX has been studied in a large number of studies.

Methods: narrative literature review.

Results: The use of CHX mouthwash as part of a regular oral care program has been included in VAP bundles for years, with moderate level of evidence. More recently, contradictory results have emerged from primary and secondary literature, which suggests the possible association of CHX with patients’ risk of mortality. On the basis of these conflicting findings, the use of CHX mouthwash from VAP bundles was deleted by scientific societies such as the Intensive Care Society. Oral care with CHX is currently indicated only in the population of cardiothoracic patients in intensive care unit (ICU).

Conclusions: additional observational studies are needed to confirm the association of CHX with negative outcomes in ICU patients. At the same time, it would be appropriate to systematically and prospectively re-examine all products, even those most widespread, such as sodium bicarbonate or thymol, to search evidence of efficacy in terms of decontamination of the oral cavity and influence on patients’ major outcomes.

Keywords: chlorhexidine, oral care, critically ill patient, intensive care unit, evidence.

ARTICOLO ORIGINALE

PERVENUTO IL 01/02/2020

ACCETTATO IL 19/02/2020

Corrispondenza per richieste:

Dott. Stefano Bambi

bambis@aou-careggi.toscana.it;

stefano.bambi@unifi.it

Gli autori dichiarano l’assenza di conflitto di interessi.

RAZIONALE ALLA BASE DELL’IGIENE DEL CAVO ORALE IN TERAPIA INTENSIVA

L’igiene del cavo orale rappresenta uno dei pilastri all’interno dei “fundamental of care”, trovando nel paziente critico con device endotracheale, in particolar modo quello ricoverato in terapia intensiva (TI), una particolare ragion d’essere non soltanto nel mantenimento del comfort ma anche e soprattutto nella prevenzione delle polmoniti associate a ventilazione meccanica (Ventilator Associated Pneumoniae – VAP)^[1].

È ormai assodato che i meccanismi patogenetici all’origine delle VAP sono di due tipi: la macroaspirazione di secrezioni/fluidi orali e/o gastriche durante l’intubazione e la microaspirazione di fluidi intorno alla cuffia del tubo tracheale^[2]. Rispetto a quest’ultima modalità, i possibili meccanismi di sviluppo patogenetico sono tre: inalazione diretta del contenuto gastrico; contaminazione dell’orofaringe da parte del contenuto gastrico e successiva inalazione delle secrezioni; colonizzazione e proliferazione microbica endogena del cavo orale indipendente dallo stomaco e successiva inalazione^[2].

Nel paziente con tubo endotracheale e condizioni cliniche severe, la flora microbica del cavo orale si modifica, così come avviene una riduzione dei meccanismi di difesa del paziente stesso dovuta alla condizione di criticità clinica. Si assiste pertanto alla comparsa di microorganismi più virulenti, come *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Hemophilus influenzae*, e *Pseudomonas aeruginosa*. In particolare, la placca batterica dei pazienti critici può essere colonizzata da germi multiresistenti come lo *Staphylococcus aureus* metilicillino-resistente (Methicillin-resistant *Staphylo-*

coccus aureus – MRSA)^[3].

L’igiene del cavo orale è di conseguenza entrata nei bundle per la prevenzione delle VAP perché è un intervento ritenuto fondamentale nella riduzione della placca batterica e della colonizzazione del cavo orale, sia attraverso l’azione meccanica di pulizia e spazzolamento che quella disinfettante ad opera dei collutori.

Gli strumenti a disposizione per eseguire l’igiene del cavo orale sono molteplici. Per quanto riguarda l’azione meccanica, l’igiene può essere condotta con spazzolini tradizionali (spesso in concomitanza con sistema di aspirazione), spazzolini elettrici oppure bastoncini in schiuma, o garze imbevute di detergente o collutorio. In generale, come riportato in letteratura, le sostanze utilizzate per la procedura sono piuttosto varie: dentifricio, clorexidina (CHX) collutorio, soluzione di sodio bicarbonato all’1%, acqua ossigenata all’1.5% o 3% (10 volumi), sodio cloruro allo 0.9%, acqua potabile, iodopovidone, soluzioni di timolo, tamponi di limone e glicerina^[3,4]. Ognuna di queste sostanze possiede caratteristiche peculiari rispetto all’azione esercitata nel cavo orale, come il mantenimento del comfort, l’effetto antimicrobico, la facilitazione nella rimozione di detriti o nel processo di guarigione di lesioni^[3,4]. Inoltre, a completamento delle cure igieniche del cavo orale ci sono anche prodotti quali i sostituti salivari per la prevenzione delle xerostomie e gli idratanti per le labbra^[3,4].

L’“ASCESA” DELLA CLOREXIDINA COLLUTORIO

Sulla base dei meccanismi patogenetici descritti nelle righe precedenti i ricercatori, oltre 15 anni fa, hanno ipotizzato che l’utilizzo

di un antisettico al posto degli antibiotici ottenesse la possibilità di decolonizzare il cavo orale senza far sviluppare resistenze ai microorganismi, fenomeno invece ampiamente favorito dall’impiego degli antibiotici stessi². In questo modo la CHX, usata in ambito odontoiatrico con ottimi risultati sull’abbattimento della placca batterica dentale, è diventata oggetto di attenzioni della ricerca clinica^[2]. Sulla scorta dei primi lavori usciti in questa direzione e dei risultati incoraggianti ottenuti in termini di riduzione delle quote di VAP, l’impiego di CHX collutorio nell’ambito di un programma di igiene del cavo orale eseguito con regolarità, è entrato prepotentemente all’interno dei bundle VAP, con livelli di evidenze riconosciute come moderate, seppure i maggiori livelli di evidenza scientifica in questo ambito continuassero ad essere rappresentati dalla decontaminazione selettiva del tratto digerente^[5].

Si è assistito quindi ad una sorta di “boom” per quanto riguarda l’uso di collutorio con CHX, sostenuto da una serie di metanalisi che ne affermavano l’impatto positivo in termini di prevenzione delle VAP (ma non della mortalità) in terapia intensiva^[6], ed in particolare la diretta proporzionalità della sua efficacia rispetto alla concentrazione^[7]. La CHX al 2% risultava pertanto più efficace della preparazione allo 0,2% e allo 0,12%^[7], pur evidenziandosi una notevole eterogeneità nelle modalità di applicazione tra i vari studi presenti nella letteratura medico-infermieristica^[8].

Una revisione sistematica pubblicata da Cochrane nel 2016 confermava l’efficacia dell’utilizzo della CHX in forma di collutorio o gel orale nella riduzione delle quote di VAP rispetto all’impiego di placebo o cure igieniche usuali, e l’assenza di evidenze in termini

di riduzione della mortalità, durata della degenza in TI e durata della ventilazione meccanica (VM)^[9]. Dagli stessi autori emergeva inoltre l'assenza di differenza nell'uso di CHX e spazzolino da denti rispetto al solo utilizzo di CHX, e anche lo stesso spazzolino elettrico non mostrava evidenze di efficacia in termini di riduzione di VAP^[9].

Per quanto riguarda le modalità operative, nella maggior parte delle esperienze riportate in letteratura veniva impiegata CHX collutorio liquido allo 0,12% - 0,2%, applicata nella cavità orale, su lingua e denti del paziente mediante bastoncino in schiuma, dalle 2 alle 4 volte al giorno^[10].

LA "CADUTA" DELLA CLOREXIDINA COLLUTORIO

In ogni caso, parallelamente ai vantaggi che venivano evidenziati dalle analisi aggregate, emergevano anche effetti collaterali quali discolorazione temporanea dei denti, alterazioni del gusto e irritazioni della mucosa orale^[7]. Inoltre, in un ampio trial multicentrico, la comparsa di ulcere, lesioni erosive, formazione di placche bianche e giallastre, e sanguinamenti nella mucosa del cavo orale associate all'applicazione di CHX al 2% in quasi il 10% dei pazienti (con effetto dose risposta), ne avevano determinato la cessazione dell'impiego e la raccomandazione da parte degli autori di non utilizzare questo genere di concentrazione sui pazienti^[11].

A partire dalla metà dello scorso decennio alcuni lavori hanno messo in rilievo la possibilità che l'utilizzo della CHX collutorio non fosse sempre di beneficio indiscriminato su tutte le popolazioni di pazienti nella quale veniva impiegata.

Rabello et al. hanno pubblicato una panoramica di 16 revisioni sistematiche (di cui 14 con metanalisi), dalla quale emergeva che la CHX collutorio era efficace nella prevenzione delle polmoniti nosocomiali e delle VAP in TI soltanto nella popolazione dei pazienti cardiotoracici adulti^[12]. Questa popolazione presenta caratteristiche peculiari quali periodi di intubazione mediamente molto brevi (12-24 ore) e inoltre molti pazienti vanno incontro ad interventi chirurgici di elezione, e questo li porta ad essere in generale in condizioni più favorevoli rispetto a case mix caratterizzati da variabili condizioni cliniche^[12]. Infine, i pazienti che si sottopongono a chirurgia valvolare, nel periodo preoperatorio si sottopongono a cure odontoiatriche per eliminare il rischio di infezioni e questo comporta probabilmente una condizione migliore del cavo orale rispetto ad altre tipologie di pazienti in TI^[12]. Infatti, la CHX è molto efficace nell'inibizione dell'accumulo di placca batterica dentale quando viene utilizzata su substrati detersi, in quanto si lega alla mucosa pulita e viene rilasciata nel tempo e per questo si ipotizza che abbia

maggior efficacia nei pazienti cardiotoracici^[13]. A parere degli autori, questi aspetti dovrebbero essere tenuti in importante considerazione rispetto all'interpretazione dei risultati riportati nelle revisioni sistematiche^[12].

Una revisione sistematica e metanalisi del 2014 ha messo in evidenza che l'impiego di CHX nell'igiene del cavo orale nei pazienti degenti nel setting delle TI generali era associata ad un aumento significativo del rischio di mortalità in TI^[14]. Questo rilievo era emerso anche dalla metanalisi di Klompas & Berenholtz, nella quale la CHX mostrava un'associazione con il rischio di morte nei pazienti non cardiocirurgici seppure in assenza di significatività statistica^[15].

Nel 2016, uno studio di coorte retrospettivo su 5539 pazienti che andava ad indagare la relazione tra gli interventi contenuti in un bundle per la VAP e gli esiti maggiori, ha messo in evidenza un hazard ratio di 1,63 (IC95%: 1,15 - 2,31) di mortalità durante ventilazione meccanica per quanto riguarda l'igiene del cavo con impiego di CHX^[15].

Nel 2018 Deschepper e collaboratori hanno pubblicato uno studio analitico retrospettivo monocentrico per indagare l'influenza della CHX collutorio sulla mortalità a livello dell'intera popolazione generale di pazienti ricoverata in un ospedale in Belgio^[16]. L'analisi è stata condotta sulla casistica di tre anni, pari a 82.274 pazienti di cui il 14% (11.133) è stato sottoposto ad igiene del cavo orale con CHX. È stata arbitrariamente stabilita come bassa l'esposizione ad una dose cumulativa di CHX \leq 300 mg, considerando che il cut-off individuato corrisponde ad un flacone da 250 ml di CHX allo 0,12%. Nell'ospedale in cui è stato effettuato lo studio, l'igiene del cavo orale con CHX veniva effettuata due volte al giorno nei reparti di degenza ordinaria, e tre volte al giorno in TI^[16].

Gli autori hanno rilevato un aumento del rischio di mortalità nei pazienti che venivano esposti a dosi di CHX \leq 300 mg (OR 2.61; IC95%: 2.32-2.92). Nei pazienti con livelli di rischio di morte minore/moderato, l'associazione risultava più forte (OR 5.50; IC95%: 4.51-6.71); nei pazienti con rischio di morte maggiore l'OR era di 2.33 (IC95%: 1.96-2.78), mentre in quelli con rischio estremo di morte l'associazione non era significativa (OR 1.13; IC95%: 0.90-1.41)^[16]. L'esposizione a dosi cumulative superiori a 300 mg/die mostrava risultati analoghi a quelli succitati. Per quanto riguarda i pazienti degenti nelle TI, in quelli non sottoposti a ventilazione meccanica l'esposizione a CHX collutorio, indipendentemente dal dosaggio, non mostrava associazioni statisticamente significative con la sopravvivenza. Invece, nei pazienti sottoposti a VM \leq 96 ore la CHX si associava a sopravvivenza, sia quando somministrata in dosi minori (OR 0.58; IC95%: 0.39-0.87), che maggiori (OR 0.51

IC95%: 0.34-0.79). Nei pazienti in VM > 96 ore emergevano, invece, associazioni positive con il rischio di morte, ma senza significatività statistica, con entrambi i livelli di dosaggio di esposizione^[16].

Infine, la metanalisi pubblicata l'anno scorso da Lee et al. ha confermato l'associazione tra utilizzo di CHX nell'igiene del cavo orale e prevenzione delle VAP, indipendentemente dal livello di reddito (alto o medio/basso) delle nazioni di provenienza degli studi aggregati nell'analisi; mentre l'associazione con la mortalità non era statisticamente significativa per entrambe le analisi per sottogruppi^[17].

I problemi metodologici alla base di tutti questi risultati (in parte anche contraddittori) possono essere molteplici, e vanno dalla mancanza di definizioni di VAP comuni per tutti gli studi, all'assenza di cecità sugli interventi e rilevazione/analisi dei dati, fino all'utilizzo di antibiotici che possono alterare le colture, e all'impiego della CHX stessa, che può influire magari sulla positività a colture, ma non necessariamente esclude che il processo di un VAP possa già essere in atto^[18]. Inoltre, in molti studi gli autori avrebbero dovuto calcolare la numerosità campionaria sull'esito in termini di mortalità, invece che di VAP, per fornire una sufficiente potenza ai test statistici^[18].

A rendere tutto ancora meno chiaro è l'attuale assenza di un chiaro nesso fisiopatologico tra l'uso della CHX e la mortalità dei pazienti. È stato ipotizzato che la CHX possa produrre un danno sistemico indotto da tossicità polmonare diretta (osservata in modelli animali), probabilmente sulla base di micro-innalazione, e determinare ARDS² anche se è ancora tutta da verificare^[19].

Non ultimo, si comincia a parlare sempre più consistentemente della selezione di microrganismi resistenti alla clorexidina, anche se attualmente mancano dati consistenti relativi alla formulazione in collutorio^[20].

ESISTONO VALIDE ALTERNATIVE?

Nel corso degli ultimi anni la CHX collutorio è stata comparata con altre sostanze ma senza risultati particolarmente significativi da un punto di vista clinico e in studi con alcuni limiti metodologici anche importanti (mancanza di esiti robusti e di calcolo della numerosità campionaria). L'uso di echinacea sembra ridurre significativamente la colonizzazione del cavo orale rispetto alla CHX ma non è stata testata sull'esito in termini di incidenza di VAP^[21]. In un trial clinico randomizzato, il *Lactobacillus plantarum* 299 (un probiotico), non è risultato superiore alla CHX nel ridurre la colonizzazione del tratto orofaringeo e tracheale da parte di batteri enterici potenzialmente patogeni^[22]. Infine, il permanganato di potassio non differisce rispetto alla CHX in termini di incidenza di VAP e di mortalità in TI^[23].

PROBLEMI APERTI E POSSIBILI SOLUZIONI

Sulla scorta di questi rilievi contrastanti, si è assistito al ritiro dell'uso della CHX collutorio dai bundle della VAP prodotti da società scientifiche come la Intensive Care Society, che dal 2016 raccomanda: elevazione della testa del letto a 30°- 45°; interruzione giornaliera della sedazione e valutazione della presenza di criteri per l'estubazione; utilizzo di aspirazione sottoglottica; abolizione della sostituzione schedulata dei circuiti di ventilazione meccanica^[24].

Al termine di questo excursus che rimette in discussione uno degli interventi infermieristici con più "solido" razionale nella prevenzione delle VAP, si aprono due importantissime questioni. La prima è legata all'esecuzione dell'igiene del cavo orale, particolarmente nel paziente critico in TI. Considerando che una recente metanalisi ha confermato l'assenza di prove di efficacia sull'uso dello spazzolino da denti nella prevenzione delle VAP rispetto alla sola detersione con garza^[25], il rischio è che si possa incorrere nella tentazione di abbandonare, assieme alla clorexidina collutorio, anche l'uso dello spazzolino da denti. Questo, però, potrebbe avvenire soltanto se ci si soffermasse ad una applicazione sterile ed acritica dei risultati della ricerca (in questo caso di una pubblicazione secondaria). Infatti, la pratica dell'igiene del cavo orale nel paziente critico con lo spazzolino non è altro che la naturale continuazione dell'azione di self-care che quotidianamente ogni persona in condizioni di autonomia ed indipendenza, compie per mantenere il proprio comfort, l'integrità dell'immagine di sé, e prevenire complicanze quali la formazione di concrezioni tartarose, carie, ed indirettamente anche possibili complicanze a livello cardiaco, particolarmente in presenza di valvulopatia mitralica. Appare quindi irragionevole abdicare allo spazzolamento dei denti del paziente intubato e tracheostomizzato soltanto perché non ci sono sufficienti prove a favore della prevenzione delle VAP. Le niche eccezioni a questa pratica possono essere rappresentate dal dolore e dal rischio di lesione in caso di mucositi orali e di sanguinamento nel paziente anticoagulato, per esempio durante i supporti extracorporei^[26].

La seconda questione, quella cui rimane più difficile rispondere, è se usare un collutorio per ridurre la formazione di placca batterica e ridurre in generale la contaminazione del cavo orale.

A questa domanda può dare risposta solo la ricerca. Una ricerca ben disegnata, che veda coinvolte le professionalità infermieristiche e medica, e che utilizzi gli endpoint primari più robusti, come la mortalità del paziente. Solo in questo modo potranno esser reclutati dei campioni di partecipanti numericamente adeguati ad individuare realmen-

te la presenza o l'assenza di un determinato effetto, in mezzo alle difficoltà che il setting di TI presenta. Le difficoltà sono infatti date dalle numerosissime variabili confondenti che possono influire in modo concomitante sulla sopravvivenza del paziente, e rendere difficile discriminare se l'intervento in studio eserciti realmente un'influenza sull'esito atteso (in questo caso la sopravvivenza). Per fare questo occorrono quindi studi clinici di intervento, e possibilmente multicentrici, per favorire l'arruolamento di campioni numericamente consistenti, e al contempo, il trasferimento in termini di validità esterna, dei risultati ottenuti, in virtù dell'approccio pragmatico della ricerca in area critica.

Nello specifico caso dell'uso della clorexidina collutorio, mettere una parola definitiva in termini di efficacia clinica e di profilo di sicurezza per i pazienti in ospedale, da qui in avanti, potrebbe non essere così semplice. Infatti, a fronte nella necessità di implementare studi di intervento randomizzati, partendo da un background scientifico attuale nel quale emerge fortemente il sospetto che questa possa incrementare il rischio di morte, è facile supporre che non sarà possibile ottenere le autorizzazioni alla conduzione di ulteriori studi comparativi da parte dei comitati etici locali. Quindi, sarà necessario ricorrere in modo estensivo a raccolte dati retrospettive per l'esecuzione di ulteriori studi osservazionali, sulla scorta di quello condotto da Deschepper et al.^[16] e compararne i risultati. Parallelamente, potrebbe essere interessante ristudiare in modo sistematico e prospettico tutti i prodotti, anche quelli storicamente più diffusi come per esempio il bicarbonato di sodio o il timolo, alla ricerca di prove di efficacia in termini di decontaminazione del cavo orale e di esiti maggiori.

BIBLIOGRAFIA

1. COMISSO I, LUCCHINI A, BAMBI S, GIUSTI GD, MANICI M. *Nursing in Critical Care Setting: An Overview from Basic to Sensitive Outcomes*. 2018, Springer, Switzerland. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-50559-6>
2. KLOMPAS M. *Oropharyngeal Decontamination with Antiseptics to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia: Rethinking the Benefits of Chlorhexidine*. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017 Jun;38(3):381-390. doi: 10.1055/s-0037-1602584. Epub 2017 Jun 4.
3. MUNRO CL, GRAP MJ. *Oral health and care in the intensive care unit: state of the science*. *Am J Crit Care*. 2004;13(1):25-33
4. BERRY AM, DAVIDSON PM. *Beyond comfort: oral hygiene as a critical nursing activity in the intensive care unit*. *Intensive Crit Care Nurs*. 2006;22(6):318-28.
5. KLOMPAS M, BRANSON R, EICHENWALD EC, GREENE LR, HOWELL MD, LEE G, MAGILL SS, MARAGAKIS LL,

- PRIEBE GP, SPECK K, YOKOE DS, BERENHOLTZ SM; SOCIETY FOR HEALTHCARE EPIDEMIOLOGY OF AMERICA (SHEA). *Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update*. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(8):915-36. doi: 10.1086/677144.
6. LI L, AI Z, LI L, ZHENG X, JIE L. *Can routine oral care with antiseptics prevent ventilator-associated pneumonia in patients receiving mechanical ventilation? An update meta-analysis from 17 randomized controlled trials*. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(2):1645-57.
7. ZHANG TT, TANG SS, FU LJ. *The effectiveness of different concentrations of chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis*. *J Clin Nurs*. 2014;23(11-12):1461-75. doi: 10.1111/jocn.12312. Epub 2013 Aug 19.
8. VILLAR CC, PANNUTI CM, NERY DM, MORILLO CM, CARMONA MJ, ROMITO GA. *Effectiveness of Intraoral Chlorhexidine Protocols in the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: Meta-Analysis and Systematic Review*. *Respir Care*. 2016;61(9):1245-59. doi: 10.4187/respcare.04610.
9. HUA F, XIE H, WORTHINGTON HV, FURNESS S, ZHANG Q, LI C. *Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia*. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10: Art.No.:CD008367. DOI:10.1002/14651858.CD008367.pub3.
10. ZUCKERMAN LM. *Oral Chlorhexidine Use to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia in Adults: Review of the Current Literature*. *Dimens Crit Care Nurs*. 2016;35(1):25-36. doi: 10.1097/DCC.000000000000154.
11. PLANTINGA NL, WITTEKAMP BHJ, LELEU K, DEPUYDT P, VAN DEN ABBELE AM, BRUN-BUISSON C, BONTEN MJM. *Oral mucosal adverse events with chlorhexidine 2% mouthwash in ICU*. *Intensive Care Med*. 2016;42(4):620-621. doi: 10.1007/s00134-016-4217-7. Epub 2016 Feb 5.
12. RABELLO F, ARAÚJO VE, MAGALHÃES S. *Effectiveness of oral chlorhexidine for the prevention of nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia in intensive care units: Overview of systematic reviews*. *Int J Dent Hyg*. 2018;16(4):441-449. doi: 10.1111/idh.12336. Epub 2018 Feb 23.
13. SANDS KM, TWIGG JA, WISE MP. *Oral hygiene with chlorhexidine in critically ill patients*. *JAMA Intern Med*. 2015;175(2):316. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.7174.
14. PRICE R, MACLENNAN G, GLEN J; SUDDICU COLLABORATION. *Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis*. *BMJ*. 2014 Mar 31;348:g2197. doi: 10.1136/bmj.g2197.

15. KLOMPAS M, BERENHOLTZ SM. *Oral hygiene with chlorhexidine in critically ill patients—reply.* JAMA Intern Med. 2015;175(2):316-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.7020.
16. DESCHEPPER M, WAEGEMAN W, EECKLOO K, VOGELAERS D, BLOT S. *Effects of chlorhexidine gluconate oral care on hospital mortality: a hospital-wide, observational cohort study.* Intensive Care Med. 2018;44(7):1017-1026. doi: 10.1007/s00134-018-5171-3.
17. LEE S, LIGHVAN NL, MCCREDIE V, PECHLIVANOGLU P, KRAHN M, QUIÑONEZ C, AZARPAZHOOH. *A Chlorhexidine-Related Mortality Rate in Critically Ill Subjects in Intensive Care Units: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Respir Care. 2019;64(3):337-349. doi: 10.4187/respcare.06434.
18. KLOMPAS M, LI L, KLEINMAN K, SZUMITA PM, MAS-SARO A. *Associations Between Ventilator Bundle Components and Outcomes.* JAMA Intern Med. 2016;176(9):1277-83. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.2427.
19. RICARD JD, LISBOA T. *Caution for chlorhexidine gluconate use for oral care: insufficient data.* Intensive Care Med. 2018 Jul;44(7):1162-1164. doi: 10.1007/s00134-018-5217-6
20. KAMPE G. *Acquired resistance to chlorhexidine - is it time to establish an 'antiseptic stewardship' initiative?* J Hosp Infect. 2016 Nov;94(3):213-227. doi: 10.1016/j.jhin.2016.08.018.
21. SAFARABADI M, GHAZNAVI-RAD E, PAKNIYAT A, REZAEI 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;22(6):481-485. doi: 10.4103/ijnmr.IJN-MR_92_16.
22. 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. doi: 10.1186/s13054-018-2209-4.
23. MEIDANI M, KHORVASH F, ABBASI S, CHESHMAVAR M, TAVAKOLI H. *Oropharyngeal Irrigation to Prevent Ventilator-Associated-Pneumonia: Comparing Potassium Permanganate with Chlorhexidine.* Int J Prev Med. 2018;9:93. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_370_17. eCollection 2018.
24. HELLYER TP, EWAN V, WILSON P, SIMPSON AJ. *The Intensive Care Society recommended bundle of interventions for the prevention of ventilator-associated pneumonia.* J Intensive Care Soc. 2016;17(3):238-243. doi: 10.1177/1751143716644461.
25. DE CAMARGO L, DA SILVA SN, CHAMBRONE L. *Efficacy of toothbrushing procedures performed in intensive care units in reducing the risk of ventilator-associated pneumonia: A systematic review.* J Periodontol Res. 2019 Jun 17. doi: 10.1111/jre.12668.
26. LUCCHINI A, BAMBI S, DE FELIPPIS C, GALAZZI A, ADDIS G, RONA R, GRASSELLI G, PESENTI A, FUMAGALLI R, FOTI G. *Oral Care Protocols With Specialty Training Lead to Safe Oral Care Practices and Reduce Iatrogenic Bleeding in Extracorporeal Membrane Oxygenation Patients.* Dimens Crit Care Nurs. 2018;37(6):285-293. doi: 10.1097/DCC.0000000000000321.