



UNICAMP UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

BRUNA MILARÉ ANGELIERI

**APLICAÇÕES DA CLOREXIDINA NA SAÚDE MÉDICA, ODONTOLÓGICA E
VETERINÁRIA – REVISÃO DE LITERATURA**

Piracicaba

2015



UNICAMP UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS



FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA

BRUNA MILARÉ ANGELIERI

**APLICAÇÕES DA CLOREXIDINA NA SAÚDE MÉDICA, ODONTOLÓGICA E
VETERINÁRIA– REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia de conclusão de curso de especialização em Endodontia apresentado como parte dos requisitos finais para obtenção do título de especialista em Endodontia pela Faculdade de Odontologia de Piracicaba / UNICAMP

ORIENTADOR: Prof. Dr. Alexandre Augusto Zaia.

Piracicaba

2015

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Piracicaba
Marilene Girello - CRB 8/6159

An43a	<p>Angelieri, Bruna Milaré, 1988- Aplicações da clorexidina na saúde médica, odontológica e veterinária – revisão de literatura / Bruna Milaré Angelieri. -- Piracicaba, SP: [s.n.], 2015.</p> <p>Orientador: Alexandre Augusto Zaia. Trabalho de Conclusão de Curso (especialização) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba.</p> <p>1. Clorexidina. 2. Medicina. 3. Odontologia. 4. Veterinária. I. Zaia, Alexandre Augusto, 1968- II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.</p>
-------	--

Dados fornecidos pelo autor do trabalho

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado aos meus amados pais e ao meu Rafa que estiveram sempre ao meu lado me apoiando, me incentivando e me dando forças para que eu alcançasse este ideal.

AGRADECIMENTOS

Acredito que ninguém obtém o sucesso sozinho, tenho absoluta consciência que o sucesso de um prove de vários. Ao longo deste curso tive inúmeras pessoas que me apoiaram, me incentivaram e me deram estrutura para que eu alcançasse e concluísse meu objetivo com dedicação.

Sou imensamente grata a estas pessoas que me fizeram uma melhor profissional hoje. Me recordo com carinho e respeito de cada pessoa que passou em minha vida e me proporcionou bons momentos, conhecimento, um sorriso, que me estendeu a mão, me deu oportunidades e tenho certeza que levarei destes dois anos uma bagagem de lembranças, conhecimentos e amigos para toda minha vida.

Agradeço aos meus pais pela minha educação, amor e por serem minha base e inspiração, sei que nunca mediram esforços para me proporcionar o melhor aprendizado.

Ao meu futuro marido pela paciência, apoio e carinho, sei que sempre torce por mim pelos voos mais altos.

Aos amigos de curso agradeço imensamente pelas inúmeras risadas, pelas trocas de experiência e pelo afeto com que me receberam.

Aos professores minha eterna gratidão, obrigada por compartilharem conosco seus conhecimentos e experiências, por acreditarem em nós e nos dar oportunidades. Há três anos atrás ingressei em um curso de endodontia e me apaixonei, tive o prazer e a honra de ter como mestres ícones da endodontia e por todos tenho imensa admiração e respeito.

Em especial agradeço ao Professor Zaia, pelos ensinamentos, atenção, orientação deste trabalho, compreensão e confiança depositados em mim.

Aos meus amigos futuros professores, que hoje passam pelo mestrado e doutorado, tenho pra mim que estão prontos, nos deram muito respaldo e confiança ao longo destes anos e só tenho a agradecer a atenção que nos empenharam.

A querida Maria Helídia, muito obrigada por todo carinho e paciência que nos dedicou.

Finalizo agradecendo principalmente a Deus e a Nossa Senhora Aparecida que sempre estiveram ao meu lado, atendendo minhas preces, me dando força e proteção, guiando meus passos e me agraciando com as pessoas que me presenteiam em minha vida.

SUMÁRIO

RESUMO	8
ABSTRACT	9
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. OBJETIVO.....	11
3. DESENVOLVIMENTO.....	12
3.1 CLOREXIDINA.....	12
3.1.1. Formulação, Apresentação e Espectro.....	12
3.1.2. Mecanismo de ação.....	13
3.2. APLICAÇÕES DA CLOREXINA NA ODONTOLOGIA	13
3.2.1. Cirurgia.....	15
3.2.2. Dentística.....	15
3.2.3. Endodontia.....	15
3.3. APLICAÇÕES DA CLOREXIDINA NA MEDICINA.....	16
3.3.1. Anestesiologia.....	16
3.3.2. Dermatologia.....	17
3.3.3. Ginecologia e Obstetrícia.....	17
3.3.4. Oftalmologia.....	19
3.3.5. Oncologia.....	22
3.3.6. Pediatria.....	22

3.3.7. Pneumologia.....	23
3.3.8. Urologia.....	23
3.3.9 Profilaxia e Desinfecção.....	23
3.4. APLICAÇÕES DA CLOREXIDINA NA MEDICINA VETERINÁRIA.....	27
4. ALERGIA E HIPERSENSIBILIDADE	29
5. CONCLUSÃO.....	33
6. REFERÊNCIAS	34

RESUMO

É notório a quantidade crescente de estudos sobre produtos antimicrobianos como tentativa para se evitar, sanar e/ou minimizar infecções causadas durante procedimento de qualquer amplitude nas áreas médicas, odontológicas e veterinárias. Entre as substâncias com propriedades microbicidas e microbiostáticos mais estudadas está a Clorexidina, esta é utilizada a décadas como antisséptico e é considerado padrão-ouro nesta categoria. Através de estudos realizados por longos anos, afirma-se que na clorexidina encontramos amplo poder de espectro bactericida e bacteriostático, propriedades antifúngicas e ação contra esporos. Além de termos conhecimento de suas diversas propriedades oportunas ao bem-estar físico do indivíduo em questão, por ser compatível com os mamíferos, é uma solução de baixo custo e fácil manipulação podendo ser empregada em diversos procedimentos na área da saúde e higienização corporal. Foi realçado, através deste trabalho de levantamento de literatura, a importância e a segurança na utilização desta substância através de suas reações químicas, meios de uso, reações adversas e composição química em diversas aplicações.

Palavras-chaves: Clorexidina, medicina, odontologia, veterinária

ABSTRACT

The growing number of studies on antimicrobial products in an attempt to avoid, remedy and / or minimize infections during procedure of any amplitude in the medical, dental and veterinary areas is noticeable. Among the substances with microbicidal properties and microbiostatic most studied is Chlorhexidine, this is used as an antiseptic decades and is considered the gold standard in this category. Through studies for many years, it is stated that the chlorhexidine found wide margin of bactericidal and bacteriostatic spectrum antifungal properties and action against spores. In addition to having knowledge of its various properties appropriate to the physical well-being of the individual concerned, to be compatible with the mammalian, is a low cost solution and easy handling and can be used in various procedures in the area of health and body hygiene. Was highlighted through this literature survey work, the importance and security in the use of this substance through their chemical reactions, use of media, adverse reactions and chemical composition in various applications.

Keywords: Chlorhexidine , medicine, dentistry , veterinary

1. INTRODUÇÃO

A clorexidina foi descoberta em 1947 após estudos que buscavam a solução para a cura da malária, mas ela nunca foi usada para este fim. Os cientistas acabaram descobrindo as polibiguanidas, compostos com alto poder antimicrobiano. Anos depois, em 1954 um composto denominado de 10040, deu origem ao sal gluconato de clorexidina, que por sua propriedade de baixa toxicidade para mamíferos e amplo espectro antibacteriano foi o primeiro antisséptico para a limpeza da pele, feridas e membranas mucosas. Porém, somente três anos após sua origem foi ampliado seu uso para diversas áreas da saúde popularizando-se e hoje se tornou um dos agentes preventivos mais empregados e pesquisados pela ciência. Os estudos consolidam a eficácia desta solução no uso contra microrganismos em diversas áreas da saúde, com amplo espectro que atua sobre bactérias Gram positivas e Gram negativas aeróbicas e anaeróbicas, fungos e leveduras. Sendo consequente ingrediente ativo em muitos desinfetantes, antissépticos, e produtos de higiene bucal disponíveis no mercado e no ambiente, até mesmo em estações de tratamento de esgoto. (Lawrence et al, 2008; Hortense et al, 2010, Franco et al, 2007; Gome et al, 2013).

Forentino, 2009, lista certa de vinte e dois produtos presentes no mercado brasileiro com clorexidina em sua composição, entre estes produtos são encontrados shampoos, sabonetes, enxague bucal e medicamentos antissépticos. De acordo com a literatura, o uso da clorexidina é bastante amplo e tem sido empregada para limpeza de superfícies, equipamentos e roupas de hospitais, consultórios odontológicos. Opstrup et al, 2004, realizou um levantamento na Dinamarca sobre quais eram os tipos de produtos cosméticos vendidos livremente, que continham clorexidina, e mediu a concentração desta presente neles, lembrando que a diretiva Europeia de Cosméticos permite uma concentração de até 0,3% de clorexidina na composição de cosméticos. Constatou-se a presença de CHX em 82 diferentes produtos, como tintas para cabelos, cremes, tônicos para a pele, lenços umedecidos, fluidos para lentes de contato, enxaguantes bucais, removedores de maquiagem, entre outros, sendo que os produtos de cabelo eram predominantes e que em dois cremes o percentual de clorexidina ultrapassava o permitido. Estes estudos mostram que a exposição à clorexidina é muito comum, levantando a possibilidade de que a clorexidina é subestimado como um alérgeno em todo o mundo, embora a taxa de sensibilização se apresente baixa deve ser usada com cuidado. (Bae et al, 2008; Liippo et al, 2011; Toholka & Nixon, 2013).

2. OBJETIVO

Este trabalho tem como finalidade evidenciar o frequente uso da clorexidina, através de uma revisão de literatura, em diversas áreas da saúde.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. CLOREXIDINA

3.1.1. Formulação, Apresentação e Espectro

A estrutura química da fórmula estrutural da CHX consiste em dois anéis simétricos 4 - clorofenil biguanida e dois grupos ligados por uma cadeia de hexametileno central. Essa bis-biguanida é uma base forte, carregada positivamente e praticamente insolúvel em água. É quase incolor, sendo a substância levemente da cor de palha pálida ou ligeiramente opalescente, inodoro ou quase inodoro. As soluções preparadas a partir de todos os sais têm um sabor extremamente amargo que deve ser mascarado em formulações destinadas a utilização oral e tem baixa toxicidade às mamíferos. E na forma comercial pode afigurar-se em soluções aquosas, géis e como compostos em pomadas. (Gomes et al., 2013).

Os dados encontrados na literatura sobre a atividade germicida da clorexidina pode às vezes causar confusão, pois pode ser apresentada no mercado na forma de diversos sais, como acetato, cloridrato, gluconato, digluconato. As soluções aquosas dos sais alcançam sua máxima atividade microbiológica e estabilidade química em pH 5 a 8. É um antisséptico, desinfetante e conservante, embora seja bactericida de uso tópico com largo espectro de ação, sua eficácia difere em relação aos tipos de microrganismos. É efetiva contra bactérias Gram-positivas e menos eficaz para bactérias Gram-negativas, fungos e algumas espécies de protozoários. Certas espécies de estreptococos têm sua sensibilidade aumentada a clorexidina, pois parecem reter uma quantidade adicional de clorexidina em suas cápsulas polissacarídicas extracelulares. Quanto aos vírus, possui atividade apenas para alguns tipos de vírus envelopados, entre eles vírus da hepatite, herpes simples, HIV, citomegalovírus, influenza e vírus sincicial respiratório. Para as microbactérias, a clorexidina apresenta mínima atividade; contra endósporos e cistos de protozoários a atividade é nula. (Odore et al, 1999; Fiorentino 2009; Hortense et al, 2010).

3.1.2. Mecanismos de ação:

Hortense et al, 2010, cita em seu trabalho Hugo & Longworth, 1964, que “demonstraram que a molécula catiônica (positiva) da clorexidina interage com a bactéria, provavelmente em decorrência da adsorção à parede celular aniônica (negativa), alterando as estruturas da superfície e aumentando a permeabilidade da membrana bacteriana, facilitando a entrada da clorexidina no citoplasma. O equilíbrio osmótico é perdido e, em consequência, ocorre uma precipitação dos constituintes citoplasmáticos, o que impede a reparação da membrana celular, causando a morte da bactéria”.

A clorexidina em baixa concentração é considerada bacteriostática e na membrana celular atua causando seu rompimento e consequente perda de material intracelular como potássio. Quando em alta concentração é bactericida e inibe a respiração, causa perda de ácido nucléico e coagulação citoplasmática. A atividade biocida de clorexidina é influenciado por fatores ambientais, incluindo o pH, a temperatura, e a presença de material interferente. Na medicina e odontologia, as taxas de aplicação eficazes para clorexidina é de 0,5 a 1 %, enquanto que em sabões e produtos de limpeza, é usado numa concentração de 2 a 4 %. (Lawrence et al, 2008; Fiorentino, 2010).

3.2. APLICAÇÃO DA CLOREXIDINA NA ODONTOLOGIA:

Na odontologia a aplicação com frequência da clorexidina vem sendo relatada em diversos setores com destaque, como uma alternativa na prevenção e no tratamento de doenças bucais, é utilizada em ampla escala para limpar campos operatórios, desinfetar canais radiculares, inibir a formação da placa, cáries e gengivite. Seu sal Gluconato de clorexidina é atualmente o agente antimicrobiano mais seguro e mais eficiente usado para a redução de microrganismos na cavidade oral. A clorexidina é estável, não é tóxica aos tecidos, a absorção pela mucosa e pele é mínima, é bem tolerada quando administrada em animais via parenteral e intravenosa, parece não atravessar a barreira placentária e não provoca efeitos tóxicos colaterais sistêmicos com o uso prolongado bem como alterações na microbiota oral. Pode ser administrada na dentisteria em seguintes formas, nos bochechos, irrigações, dentifrícios, goma

de máscaras, géis e spray e a faixa de concentração da solução de clorexidina empregada em odontologia é bastante ampla, sendo utilizada em concentrações entre 0,12 e 2,0%. O conhecimento das suas propriedades e seu uso permitem ao cirurgião dentista desenvolver suas atividades com segurança, voltadas à prevenção e ao tratamento de doenças, além de minimizar os riscos de infecção cruzada à equipe odontológica e ao paciente. A sua utilização tem como principal foco o controle e a redução de placa bacteriana e infecções fúngicas orais que levam a infecções generalizadas. A clorexidina foi evidenciada em excelência inclusive no controle a *Candida Albicans* na cavidade oral. (Fiorentino, 2009; (Zanatta et al., 2007; Hortense et al, 2010; Faria et al, 2011; Smenoff Segundo et al, 2007).

Hortense et al, 2010, cita, “A FDA (Food and Drug Administration) e a ADA (American Dental Association) autorizaram o uso da clorexidina como agente efetivo para controle de placa, baseando-se em suas propriedades antiplaca e no combate à gengivite (Carranza & Newman, 1997)”.

A estabilidade da flora oral fica desequilibrada quando o controle mecânico do biofilme é deficiente, instalando-se assim um início de processo inflamatório. Após a remoção mecânica do problema, podemos lançar mão de controles químicos para auxiliar o controle e aniquilação do problema, como bochechos antissépticos orais. A clorexidina apresenta qualidades superiores a qualquer outro agente químico, por sua efetividade antiplaca e antigengivite, segurança, substantivada, até 30% fica retida na boca (permanece na cavidade oral por até 12 horas) e um amplo espectro de ação antimicrobiana. Porém é recomendado seu uso restrito, sujeito a indicações precisas, por pequenas concentrações e por curtos períodos de tempo, pois possuem reações adversas. Em pacientes deficientes físicos com limitações motoras, em deficientes mentais, em portadores de aparelhos ortodônticos e em pacientes geriátricos existem limitações quanto ao processo de higienização oral, levando ao acúmulo de placa bacteriana, nestes casos o propósito da clorexidina como substância auxiliar na prevenção da redução da placa bacteriana é muito eficaz e importante. (Zanatta et al., 2007; Hortense et al., 2010; Torres et al., 2010).

3.2.1. Cirurgia

No campo cirúrgico, Blucher, 2007 atesta que a clorexidina tem atuação antimicrobiana ao ser liberada lentamente em pós cirúrgicos de implantes dentários, evitando complicações como infecções, periimplantites, e consequente perda de implantes. Faria et al, 2011, também constata a eficiência do digluconato de clorexidina como solução antimicrobiana contra a aderência de microrganismos em suturas após a extração de terceiros molares inclusos, fazendo o controle de infecções e sendo coadjuvante de uma rápida e boa cicatrização.

3.2.2. Dentística

Na dentística estudos comprovaram a permanência de bactérias, em especial estreptococos, no interior dos túbulos dentinários após procedimento restaurador podendo ocasionar na difusão de toxinas para a polpa resultando em irritação e inflamação do tecido pulpar. Observando assim a necessidade de se aplicar um agente de limpeza cavitária, para prevenir a recorrência de cárie e facilitar a retenção de materiais às estruturas dentárias, prevenindo a ocorrência de microinfiltrações nas restaurações e a possibilidade de apresentar sensibilidade pós-operatória. Ressaltando que a solução ideal deve remover a “smear layer”, não ser tóxico à polpa e aos tecidos adjacentes ao dente, facilitar a remoção dos agentes protetores, combater e eliminar microorganismos patogênicos existentes nas paredes cavitárias. A clorexidina se encaixou perfeitamente nas necessidades descritas acima, sendo indicada como desinfectante dentinário após preparo cavitário em processos restauradores. (Franco et al., 2007).

3.2.3. Endodontia

A clorexidina vem tendo papel de destaque na área endodôntica, sendo alvo de inúmeros trabalhos e pesquisas. Fiorentino, 2010, diz que segundo SOUZA et al., 2006, a clorexidina começou a ser empregada para irrigação de canais radiculares em 1964, entretanto, seu uso mais frequente em endodontia e a avaliação de suas propriedades ocorreu a partir de 1982. Para se obter o sucesso do tratamento endodôntico, o princípio é desinfetar todo o sistema de canais radiculares, para isso é realizado instrumentações mecânicas e irrigação

química e em alguns casos a medicação intracanal. Para reduzir ou eliminar as bactérias, várias soluções de irrigação durante a instrumentação mecânica têm sido defendidas, durante muitos anos o hipoclorito de sódio se estabeleceu como solução de escolha, porém a CHX tem tomado espaço e sido recomendado como alternativa, principalmente em casos com ápices abertos, reabsorção radicular com alargamento do forame e perfuração radicular. Isso se dá principalmente pelas suas características químicas, como por exemplo biocompatibilidade, substantividade, capacidade antimicrobiana e antifúngica podendo ser aplicada em todas as fases do preparo do canal. Na endodontia ela pode ser usada em forma líquida ou em gel, este último exercendo melhores resultados pois lubrifica as paredes do canal facilitando a instrumentação, melhora a eliminação de tecidos orgânicos, sua viscosidade mantém os detritos em suspensão, e mantém o princípio ativo da CHX por muito mais tempo ao atuar estando em contato com os microrganismos, inibindo o seu crescimento. (Gomes et al., 2013; Mohammadi & Abbott, 2008).

3.3. APLICAÇÕES DA CLOREXIDINA NA MEDICINA:

3.3.1. Anestesiologia

A inserção pós cirúrgica de cateteres em nervos periféricos podem diferir, do que tem sido relatado, em cateteres vasculares secundários para infusões de anestésicos locais por meio destes cateteres, tendo maior controle da dor no pós operatório do paciente. Porém tem havido preocupação na literatura da anestesia regional em relação a contaminação ou colonização bacteriana, principalmente de agulhas, de cateter epidural e vascular. A flora da pele é uma causa reconhecida de infecção, portanto, a desinfecção da pele eficaz é obrigatória antes da anestesia regional para reduzir o risco de infecção por esta via. Por conseguinte, vem sendo observado a predileção pela clorexidina como antisséptico tópico. Como mostrado por Malhotra et al., 2011, que afirma o uso do Spray de clorexidina / etanol como o agente mais comum para a desinfecção da pele antes de realizar anestesia regional no Reino Unido, e conclui que apenas uma aplicação deste é suficiente para desinfecção do campo em anestésias locais, como a peridural usada principalmente em cirurgias de parto.

Em pós cirúrgicos como artroplastia total de joelho o uso de analgesia com a inserção de cateter do nervo Femoral (FNC) é comumente realizada, pois auxiliam no controle da dor. Foram relatadas altas taxas de colonização bacteriana do cateter gerando complicações em sua inserção. O uso de um adesivo, chamado de Biopatch, tem sido utilizado para controle destas contaminações e consequentes infecções. Ele é impregnado de clorexidina, que é liberada aos poucos, na pele e no cateter, inibindo o crescimento de bactérias e fungos por um certo número de dias, expondo sua eficiência frente a estes casos. (Schroeder et al., 2012).

3.3.2. Dermatologia

O Acne é uma doença da pele, com caráter polimorfo dermatológico, comum das glândulas pilos sebáceos que ocorre predominantemente na pele da face e do tronco. Acredita-se que é causada principalmente por produção anormal de sebo em associação com algumas bactérias, a principal delas é a *P. acne*. As áreas afetadas são caracterizadas pela formação de comedões, pápulas, pústulas, cistos e nódulos bacterianos. Em vista da normalidade em que esta doença aparece na população, muitos estudos abordam métodos de tratamento para combatê-la. Institui-se que os cosméticos adequados para a acne da pele não podem ser comedogênico, acnegênico, nem alergênico e devem eliminar o excesso de sebo. Deste modo a clorexidina vem sendo utilizada em ampla escala como desinfectante e antisséptico no tratamento, ela pode se apresentar em forma de sabão, géis, pomadas, emulsões e loções. É sabido que ela tem poder de inibir a formação de comedões e pode ser utilizado para o tratamento de comedões já existentes, portanto, é um medicamento tópico útil para o tratamento da prevenção de acne em fase precoce e para tratamento da mesma já instalada. (Yamakoshi et al., 2012; Tedeschi et al., 2010).

3.3.3. Ginecologia e obstetrícia

Sheena et al., já declarava em 1975 o estabelecimento da clorexidina nas áreas de obstetrícia e ginecologia. E afirmava que a clorexidina, em forma de gluconato de Hibitane, era um medicamento que deveria ser um pouco mais explorado mas deveria ser potencialmente considerado como um agente profilático eficaz no tratamento do controle da gonorreia genital. Alguns anos depois, na busca por agentes antimicrobianos que fossem capazes de prevenir a

transmissão de doenças sexualmente transmissíveis, principalmente de um importante patógeno DST como *Clamídia trachomatis*, Lampe et al., estudou o gluconato de clorexidina como medicamento intravaginal, justificando como sua escolha suas propriedades, como baixa toxicidade e largo espectro de atividade antimicrobiana. Foi obtido como resultado final que a clorexidina gel apresentou ser um ótimo agente anticlâmida, em concentrações que podem ser usadas e em condições que são encontradas no trato genital feminino.

Um terço dos óbitos neonatais e maternos estão relacionados a infecções, e quase 99% destas mortes estão localizadas em países emergentes. Nestes observa-se a sepse, meningite, tétano, infecção respiratória aguda e diarreia, como contribuintes para a mortalidade neonatal, já os países desenvolvidos o estreptococo do grupo B é o principal causador. Acredita-se que estes organismos provem do trato genital materno e são transmitidos ao feto durante o trabalho de parto. Há grande interesse em estudos que desenvolvam uma metodologia englobando um produto que seja de baixo custo e tenha o potencial de reduzir significativamente a mortalidade e morbidade grave associada com a infecção nestas configurações. Desta maneira, em 2007, McClure e colaboradores notaram que o uso da Clorexidina como desinfectante vaginal durante o parto, tanto em países em desenvolvimento como no desenvolvidos, reduziu significativamente a taxa de mortalidade e morbidade infantil, e teve ação na redução do uso de antibióticos em casos obstétricos. Observou-se também que a limpeza diária do cordão umbilical e toco com clorexidina reduziu infecções, e conseqüentemente, diminuiu a mortalidade neonatal. Em contrapartida Saleem et al., 2010, afirma em seus estudos que o uso de toalhetes de clorexidina aplicados durante o parto na vagina e nos recém nascidos, embora tivesse apresentado uma redução pequena nas infecções superficiais da pele após o 7º dia, não apresentaram resultados benéficos para as mães, causando irritações vaginais associada a altas concentrações de clorexidina, além de não mostrar redução da sepse e mortalidade neonatais.

Estima-se que em 1999, mais de 1600 crianças foram infectadas com o HIV a cada dia em todo o mundo, já em 2001 o número teve um leve aumento, contabilizando a média de 600 mil crianças no ano. A maioria destes casos estão em países em desenvolvimento e a contaminação do vírus se faz através da transmissão de mãe para filho (transmissão vertical/TV), ocorrendo tanto no útero, durante ou próximo ao nascimento, ou após o nascimento através do leite materno. Já existe e é usado protocolos que diminuem significativamente este tipo de transmissão, porem estes métodos exigem financiamento adicional importante e em países em

desenvolvimento acaba não sendo viável, assim há necessidade contínua de desenvolver estratégias eficazes, seguras e de baixo custo, que não exigem teste de HIV pré-natal, para a prevenção deste tipo de transmissão. Gaillard et al., 1999 desenvolveu no Quênia, um trabalho para avaliar o efeito da lavagem vaginal na mãe com clorexidina diluída, afim de diminuir o risco de transmissão do HIV para o filho, detectou que esta solução em baixa concentração usada durante o parto não tem um bom controle contra este tipo de transmissão voltada para este vírus, no entanto sendo usada antes do rompimento das membranas pode exercer sua ação de redução ao HIV, especialmente em altas concentrações.

Alguns anos depois, em 2004, Wilson e colaboradores avaliou, em dois países africanos em desenvolvimento, a eficácia, segurança e tolerabilidade de maiores concentrações de CHX usada nas lavagens materna e infantil durante o periparto frente a redução da transmissão vertical do HIV. Foi sugerido que uma concentração de 1 % de CHX é bem tolerada, porem à esta concentração ainda não se obtém um resultado significativo contra a TV do HIV. Em vista que a clorexidina possui baixo custo, já é demonstrado seu benefício quando usada na limpeza periparto na redução da morbidade e mortalidade global para mães e infantis entre outras vantagens, deve-se estudar mais afundo seu uso no combate e controle de disseminação deste vírus e para utiliza-la como importante intervenção na saúde pública em países emergentes.

3.3.4. Oftalmologia

Nos anos de 1960, o diacetato clorexidina já vinha sido utilizado e já se observava suas diferenciadas qualidades, porém era tóxico para ser usado em tecido conjuntivo ocular, foi revelado então o gluconato de clorexidina, um sal menos irritante aos tecidos oculares. Neste mesmo ano Graham, descreve então um experimento clínico, onde um total de 48 pacientes foram considerados, comparando o gluconato de clorexidina combinada com Diaminodifenilsulfona (DDS), 23082, e neomicina pomada na eficácia da resolução da conjuntivite muco- purulenta aguda. Como resultados o 23082 pareceu ter pouca ou nenhuma atividade clínica. Foi considerado que a clorexidina / DDS teve eficácia semelhante a neomicina, na maioria dos casos, mas alguns pacientes não responderam com sucesso ao tratamento. E embora suas vantagens sejam superadas pelos seus inconvenientes foi colocado

em dúvida se haveria a necessidade de adicionar esta combinação para o número de preparações em uso rotineiro para o tratamento de infecções oculares superficiais.

Infecções oftalmológicas pós-operatória são as complicações mais grave na área oftálmica. A maioria dos agentes antissépticos são tóxicos para o epitélio da córnea. Mas a clorexidina tem se mostrado eficiente e segura na desinfecção de lentes de contato e estudos toxicológicos demonstraram que a aplicação tópica direta em concentrações de até 2 % não provoca alterações microscópicas e visíveis a luz na córnea. Em 1984, Hamill et al., investigaram a eficácia de várias concentrações de gluconato de clorexidina aquosa em modelos experimentais para estudar a sua utilização como um potencial agente antisséptico pré-operatório para o olho. Utilizaram 5 coelhos (10 olhos), foram realizados debridamentos manuais nas córneas e inoculados 107 organismos por olho. Para cada coelho o olho direito recebeu soluções de clorexidina aquosa em concentrações de 0,1%, 0,5%, e 1,0 %; os olhos esquerdos foram irrigados com solução salina ou deixada sem tratamento. Os resultados mostraram que a clorexidina reduziu significativamente as contagens bacterianas após uma única aplicação, em concentrações próximas a 0,1 % produziu uma diminuição de quase 100 vezes sobre os olhos tratados com solução salina após 10 minutos e bloqueou a recuperação das bactérias por 2 horas após sua inoculação, além disso a clorexidina aquosa em concentrações menores que 1% não afetam a reepitelização da córnea. Portanto esta solução em baixas concentrações revelou ser um ótimo e seguro antisséptico tópico oftalmológico, porém os autores afirmaram haver a necessidade novos estudos antes de sua aplicação clínica.

A clorexidina vem sendo utilizada como tentativa de tratamento e precaução de doenças oftalmológicas, uma vez que a cura de úlceras na córnea, estão desafiando entidades clínicas por possuírem etiologia multifárias. A ceratite por *Acanthamoeba*, é uma doença fúngica que vem aparecendo com maior frequência nos últimos tempos, não se sabe ao certo o que a desencadeia, mas nos primeiros casos a doença estava relacionada ao trauma ocular. No entanto há uma popularização do uso de lentes de contato e este vem sendo o principal fator predisponente à enfermidade, além disso ela vem sendo observada em grande proporção em países tropicais úmidos. Em vista deste aumento de casos, vem se estudando cada vez mais a suas causas e cura. O tratamento específico efetivo deste parasita foi testado através de uma série de substancias, mas apenas duas delas se destacaram por sua excelente eficiência, baixa toxicidade e irritabilidade da córnea a polihexametilbiguanida (PHMB), que não é encontrada em alguns países ocidentais como o Japão, e a clorexidina. Ambas as soluções são os

antiamoeba cisticida mais eficazes, e são usados atualmente como tratamento de primeira linha para a ceratite por *Acanthamoeba*, principalmente em países ocidentais. Embora ainda haja estudos conservadores que expressam que, sendo a PHMB mais observada deve-se utilizar a clorexidina apenas em casos de não resposta ao tratamento inicial. Em 2013 houve o relato de dois casos clínicos onde foi demonstrada a utilização de dois tipos diferentes de precipitados, para tratamento da ulceração da córnea em dois pacientes com história prévia de acanthamoeba ceratite, comuns oftálmicas, o cloranfenicol com o timolol e a dexametasona com clorexidina. Foi observado que a utilização destes compostos como tratamento possuiu um efeito deletério sobre o potencial de cura, pois formaram precipitado iatrogênico ao serem misturados. Ressaltando desta maneira o potencial desses tratamentos tópicos oftálmicos comuns para interagir e formar produtos tóxicos, chamando a atenção para a necessidade de mais estudos sobre estes produtos. Ainda assim, indica-se a clorexidina como precaução a doenças oculares como uma das soluções para armazenamento e desinfecção de lentes de contato e como solução de eleição para tratamento de doenças oculares fúngicas em países em desenvolvimento, por seu baixo custo e excelente ação. (Alvarenga et al., 2000; Livingstone et al., 2013; Yamazoe et al., 2012; Rahman et al., 1998).

Em um artigo publicado sobre Formulações Magistrais em Oftalmologia, Batistuzzo J., Lima Filho A., 2011 afirma que a oftalmologia é uma área muito negligenciada pelas indústrias farmacêuticas pela baixa demanda de algumas soluções farmacológicas, e a solução é importar os medicamentos necessários ou mandar manipulá-los e ele cita como exemplo, o uso em Portugal de alguns medicamentos magistrais para oftalmologia com o uso da clorexidina em sua composição: “ Anti-sépticos oculares: argirol 2 a 10% colírio, digluconato de clorexidina 0,02 a 0,05% colírio, iodopovidona 1 a 5% colírio, nitrato de prata 1% colírio, sulfato de zinco 0,25% colírio. Antiprotozoários (ceratite por *Acanthamoeba*): biguanida (polihexametileno biguanida) 0,02%, digluconato de clorexidina 0,02 a 0,05%.”

Em contrapartida aos registros anteriores, há um artigo publicado em 2011 que condena o uso de Clorexidina como produtos para cuidado e manutenção de lentes de contato, pois segundo o autor embora ela seja um efetivo antimicrobiano, é tóxico e causava, frequentemente, hipersensibilidade ao paciente, causando-lhe desconforto. Assim o indivíduo acaba por abandonar as lentes de contato. (Lipener & Ray, 2011).

3.3.5. Oncologia

Diante dos crescentes casos de diagnóstico de câncer, este artigo agrega uma importante informação em relação a clorexidina, que surge com possibilidade de melhora na qualidade de vida destes pacientes durante o tratamento com radioterapia. Pacientes que passam por este procedimento e são portadores de câncer de Cabeça e Pescoço sofrem com as inevitáveis sequelas, exemplo mais frequente desta tem-se as mucosites que levam a dores intensas, modificação do paladar e favorecem o estabelecimento de infecções secundárias como a candidíase. Por meio de estudos realizados com o uso múltiplo diário da clorexidina 0,12% como antisséptico bucal, nestes pacientes, foi apresentado resultados que em que a CHX não eliminou a mucosite. Porém suavizou, consideravelmente, os seus efeitos deletérios e intensidade sem apresentar um reflexo persistente na qualidade de vida dos pacientes. (Labbate et al., 2013).

3.3.6. Pediatria

Na área pediátrica a clorexidina exerce importantes papéis em diversas situações. Segundo Imdad e colaboradores, 2013, a clorexidina sendo usada topicamente como antisséptica no cordão umbilical de neonatais, atenua as taxas de mortalidade neonatal e onfalite em ambientes comunitários e de atenção primária nos países em desenvolvimento. Um total de 69338 bebês foram usados para amostra desta pesquisa e a CHX foi comparada com álcool, corante triplo sendo a única com resultados significativos e eficazes.

Em relação aos cuidados com a pele do recém-nascido, ressalta-se que é necessário atenção específica principalmente a neonatais que ficam internados. A clorexidina é mais indicada que o iodo para o uso como sabão e antisséptico para a cautela com a cútis do bebê (inclusive o primeiro banho), pois apresenta maior redução de risco de colonização bacteriana periférica, sendo recomendado sua composição sem álcool (esta substância é absorvida mais facilmente). (Cunha, et al., 2002).

3.3.7. Pneumologia

Através do levantamento e análise de dezoito estudos randomizados controlados, Zhang et al., 2013, destacou a importância da clorexidina 0,12% na área de pneumologia comprovando seu mérito na prevenção e redução da incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica (PVA). Pois esta continua a ser uma das principais causas de morbidade e mortalidade na unidade de terapia intensiva. Pacientes portadores desta enfermidade usam drogas, como os antipsicóticos e anticolinérgicos, e são mantidos entubados pela boca, reduzindo assim a produção de saliva e aumentando as chances de colonização de bactérias. A correta e indicada implementação de higiene com clorexidina bucal pode evitar o surgimento do PVA.

3.3.8. Urologia

Desde 1981 há relatos de que a clorexidina vem sendo utilizada por urologistas no combate a infecções do trato urinário, segundo Salveson & Bergan exibiram em seu artigo onde um paciente portador de cateter uretral fazia uso de clorexidina creme para diminuir riscos de infecção urinária, e ao deixar o tubo do creme sem a tampa de plástico ou outra proteção entre os usos, houve contaminação da embalagem e seu produto por microrganismos presente no ambiente e subsequentemente infecção do trato urinário do indivíduo. Por fim foi recomendado que os fabricantes embalsassem os cremes em tubos pequenos de dose única.

3.3.9. Profilaxia e desinfecção

Desde 1976, como descrito por Aly & Maibach, já se observa a indicação da clorexidina como agente profilático e desinfetante em ambientes que envolvem a área da saúde. De acordo com o autor, a flora da pele é composta principalmente por cocos de gram -positivos e difteroides, e pode representar uma barreira seletiva para organismos patógenos. Em alguns casos, organismos ou leveduras gram – negativo também pode compor esta flora, porém sua proliferação é gerenciada pelo balanço ecológico. Foi sugerido que o uso contínuo, a longo prazo, de produtos contendo antimicrobianos em sua composição levavam a diminuição da população gram positiva de proteção, sequenciando a seleção de microrganismo bacterianos

patogênicos a pele. Na Inglaterra e Europa a clorexidina é usada a mais de 20 anos como agente antimicrobiano, é ativa contra organismos gram positivos mas também atua contra a atividade de gram negativos e leveduras. Sendo assim foi desenvolvida uma pesquisa onde empregou-se o uso de digluconato de clorexidina à 4 %, durante seis meses consecutivos, para medir seu efeito na ecologia microbiana cutânea. A redução do total de contagens microbianas foi notada (embora a maioria do organismo não tenham sido erradicadas) e não houve casos de seleção específica das espécies bacterianas, nem efeitos prejudiciais com seu uso prolongado.

Micro-organismos podem ser introduzidos no organismo através da utilização de cateter venosos em determinados procedimentos, podendo levar a infecções, porém ainda não há um protocolo ideal para a desinfecção dos cateteres e da pele na área de introdução deste. Em um trabalho realizado no Centro Médico da Universidade de Regensburg, na Alemanha, no período de maio de 1999 a agosto de 2002, por Langgartner Hans et al., cento e quarenta cateteres venosos centrais foram avaliados em 119 pacientes agendados para colocação CVC eletivo para participação no estudo. Foram testadas três soluções para a desinfecção da pele na pré colocação dos cateteres, são elas: solução de povidona- iodo a 10 % (PVP - iodo), clorexidina a 0,5% + propanol 70 %, ou 0,5% de clorexidina + propanol 70 %, seguido de PVP - iodo a 10 %. Concluindo-se que a desinfecção da pele com propanol + clorexidina seguido de PVP - iodo foi superior na prevenção da colonização microbiana em comparação com qualquer dos esquemas sozinho. Reafirmando que as infecções do cateter pode ter origem a partir de translocação bacteriana no momento da inserção do cateter.

As infecções hospitalares, ou infecção de sítio cirúrgico, é uma questão de risco à saúde dos usuários dos serviços hospitalares, sendo evidenciada no Brasil e no mundo. A infecção pós operatória é a segunda mais recorrente, sendo evitada através de métodos preventivos aderidos por profissionais da saúde, como degermação das mãos e antebraço da equipe cirúrgica, como preparo pré-operatório. Por muito tempo, nesta técnica preconizou-se a escovação com água morna e sabão neutro, seguida de sua imersão em solução antisséptica de álcool iodado e depois em álcool, porém há risco de lesões cutâneas gerando desconforto e assim o profissional diminui o tempo de escovação da pele diminuindo o tempo de contato entre o antisséptico e a área a ser degermada, podendo prejudicar a redução da carga microbiana. Graças aos estudos e o aparecimento de soluções degermantes antissépticas, pode-se optar pela utilização da fricção de degermantes sobre a pele, de acordo com seu tempo de ação, para minimizar os danos que ocorriam do procedimento de escovação da pele. Estudos preconizam

a eficácia do digluconato de clorexidina a 4% como eficaz solução para degermação da pele. Porém no Brasil as instituições de saúde ainda utilizam o procedimento de escovação da pele e em vista que a clorexidina a 2% é umas das soluções mais utilizadas nestes estabelecimentos, foi realizado um estudo para comparar a eficácia de três técnicas para degermação da pele usando esta solução. As técnicas são fricção com escovas descartáveis, fricção com esponja e fricção sem artefato. Os resultados mostraram capacidade antimicrobiana é semelhante nas três técnicas, entretanto não recomenda-se a utilização de artefato para a degermação da pele já que a solução clorexidina 2% isolada alicerça seu efeito além de diminuir custos solidificando seu custo-benefício. (Cunha et al., 2011).

As infecções bactérias resistentes aos antimicrobianos (AMRB) também aparece como uma forte ameaça a qualquer ambiente hospitalar, inclusive aos pacientes de UTI's. Foi demonstrado uma significativa redução desta complicação e da propagação da infecção cruzada a partir da implementação da lavagem do corpo com clorexidina nestes pacientes. (Derde L. P. G., Dautzenberg M.J. D. & Bonten, 2012).

No ano anterior, Bailey et al., sugeriu, através de seu estudo, a distribuição para pacientes pré operatórios ortopédicos, kits de pano de clorexidina para lavagem corporal em uso domiciliar. Segundo eles, este procedimento reduz a infecção de sítio cirúrgico, e consequentemente custos hospitalares.

A higienização inadequada das mãos constitui o maior meio de transmissão de agentes infecciosos para pacientes em ambiente hospitalar, sendo assim, ao desempenhar corretamente o processo de lavagem da mão, há uma redução significativa de comorbidades hospitalares. Em 1980, Ojarvi acreditava no poder da clorexidina como desinfectante, mas não o assegurava como meio eficaz de métodos de lavagem e de desinfecção, preconizando que apenas a utilização de luvas durante procedimentos de enfermagem continha com solidez uma possível contaminação.

Após um pouco mais de três décadas Maciel, relatou que apenas nos Estados Unidos, 300.000 a 500.000 pacientes contraíram algum tipo de infecção local pós-cirúrgica mesmo com o uso de outros equipamentos de segurança. Como por exemplo as luvas, estas podem apresentar micro perfurações pré uso, durante ou após, permitindo passagem de fluidos contaminados, reafirmando a necessidade de técnica correta de técnica e produtos antimicrobianos para antissepsia das mãos. Para isso é necessário a eficácia antimicrobiana do

agente tópico utilizado; o procedimento adequado; e a adesão regular das equipes de saúde. A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) indica tanto o uso de clorexidina quanto o PVPI na lavagem de mãos em procedimentos cirúrgicos. Sobre os iodóforos, a clorexidina se mostrou mais eficiente quanto a redução de colônias de microrganismos, mais hipoalérgica, menos danosa a pele e de fácil manuseio. Entretanto, as substâncias a base de álcool se mostraram superiores a clorexidina, pois houve redução mais significativa da flora bacteriana.

Através da revisão de 15 artigos, o trabalho de Figueiredo, 2009, reforça os resultados obtidos no trabalho acima. Ele conclui que a clorexidina tem maior eficácia como antisséptico do que soluções e iodóforos na pele no sítio cirúrgico, pois em 15 segundos tem ação efetiva, seu efeito residual no pré operatório dura de 6 a 8 horas e é mais eficiente contra infecções de feridas de cateter em acesso venoso central, porém o iodofóros não tem capacidade antimicrobiana reduzida na presença de matéria orgânica.

Cada vez mais é notada a importância do papel dos fatores endógenos e exógenos no estímulo das infecções hospitalares e na necessidade do controle destas fazendo com que a antissepsia se tornasse algo inquestionável. A cicatrização tecidual tem como fator desencadeante a lesão levando a um mecanismo dinâmico de seu reparo completo, envolvendo fenômenos bioquímicos e fisiológicos que desenvolvem harmoniosamente. A reparação de uma ferida cirúrgica apresenta uma evolução de três fases básicas distintas e sucessivas denominadas inflamação, formação de tecido de granulação e estruturação da matriz e remodelação. Foi analisado por Farias, 2004, o efeito de PVP-I, clorexidina e solução salina isotônica frente a resposta inflamatória de feridas tratadas com estas substâncias acima (foram testes realizados em ratos). Os resultados do estudo em questão demonstram que o reparo tecidual, cicatrização, foi mais rápido no grupo sem tratamento, seguida pelo grupo tratado com PVP-I (elegendo este grupo, como o de escolha), soro fisiológico e por último o grupo tratado com clorexidina. Embora este grupo tratado com clorexidina tenha tido reparo tecidual mais lento, não apresentaram formação de abscessos, diferente dos outros grupos, indicado uma maior proteção às bactérias ou teve um processo inflamatório mais lentificado, atrasando, dessa forma, a organização de coleções.

No ano seguinte, contrariando o resultado deste trabalho, Cavalcante Neto e colaboradores fizeram testes comparando óleo-resina de copaíba, gluconato de clorexidina a 0,12% e soro fisiológico em três períodos predeterminados de 1, 7 e 15 dias, períodos estes que se referem ao processo de cicatrização de feridas cutâneas em dorso de 15 ratos machos adultos.

Demonstrou que embora o óleo de copaíba e o soro fisiológico tivessem um ótimo resultado final, a clorexidina a 0,12% ainda apresenta a cicatrização mais rápida.

É observado também o uso da clorexidina como agente desinfetante de máquinas usadas em exames clínicos nos ambientes laboratoriais e hospitalares. Um exemplo disto é a desinfecção de endoscópios, usado principalmente para a investigação de doenças gastrointestinais. Na década de 70 era crescente o uso deste aparelho e foi desenvolvido o protocolo de limpeza com água e cetrimide / clorexidina, que apesar de reduzir significativamente a colônia bacteriana não os erradica, sendo considerado ineficaz sozinho e associado a imersão em glutaraldeído por 2 minutos, resultando em 100% de culturas estéreis e diminuindo assim o risco de bacteremia e infecção cruzada. (Carr- Locke & Clayton, 1978).

3.4. APLICAÇÕES NA MEDICINA VETERINÁRIA

A clorexidina tem se estabelecido fortemente como agente antimicrobiano na área da saúde humana, mas devemos salientar que hoje em dia na medicina veterinária ela vem sendo alvo de amplo uso e estudo. Ainda em 1998, Bradley R. Coolman e colaboradores relatavam que a maioria das bases para protocolos de inserção, manuseio e desinfecção de cateteres intravenosos no uso da medicina veterinária eram estudos realizados com seres humanos, pois pouco se explorava deste assunto na veterinária. Embora Cateteres intravenosos periféricos (IV) fossem usados em farta escala em pacientes animais pois através delas eram aplicados uma série de medicamentos, e ainda são. É importante ressaltar que a pele e os pelos dos animais são um depósito em potencial para acúmulo de bactérias e uma evidente fonte de infecções e contaminação de feridas pós cirúrgicas, e ao penetrar na pele estes cateteres podem gerar estes problemas. Enfim eles realizaram um estudo explorando os efeitos do gluconato de clorexidina como um antisséptico para a pele minuto antes de iniciar a cateterização via cefálica, desenvolvendo assim uma possível padronização segura e eficaz para o procedimento animal. Foram analisados 23 cães Beagle onde para cada cão, a perna direita foi raspada e preparada com 4% gluconato de clorexidina para limpeza de pele antimicrobiana como o desinfetante e a perna esquerda foi raspada, mas não desinfetada, para servir como um controle. Foi concluído que pernas tratadas com clorexidina apresentam contagem bacteriana cutânea menor e ausência de dermatites do que as pernas de controle antes da inserção do cateter e antes da

retirada, reafirmando neste estudo a excelência da clorexidina e importância em utilizá-la como agente desinfetante para procedimentos veterinários.

Ainda sobre o efeito antisséptico da clorexidina em ambiente hospitalar, Silva et al., 2000, comparou a sua eficiência em relação ao iodo em sítios operatórios em vinte e quatro cães, e constatou que houve redução bacteriana significativa, tanto logo após antissepsia, como nas duas horas seguintes, demonstrando que os mesmos apresentam adequado efeito residual até duas horas da sua aplicação, sem diferença significativa entre os dois grupos.

Assim como já comprovado para qualquer mamífero, as avestruzes recém nascidas também precisam de cuidados médicos para evitar infecções. Principalmente as do coto umbilical, as onfalites, pois ficam expostos oferecendo as condições ideais para a colonização de microrganismos. Ressaltando a necessidade da higienização rápida e correta destes cotos, Silva e colaboradores, em 2010, utilizaram a Clorexidina em seu experimento para a antissepsia da região umbilical de avestruzes recém-eclodidos e apresentaram que ela age auxiliando no combate contra as onfalites e no auxílio das cicatrizações umbilicais. A revisão de literatura de Silva (2009), reafirma os resultados apresentados pelo artigo citado acima.

Além de sua aplicação no meio clínico animal, foi relatado ainda o uso da clorexidina como principal agente químico para desinfecção ambiental de avicultura. Atua notoriamente no combate aos fungos do gênero *Aspergillus*, que vivem no ambiente e são relevantes patógenos às aves de cativeiro, causando uma micose respiratória geralmente fatal. Durante dois anos Xavier e colaboradores (2008), realizaram colheitas de amostras de ar de um cativeiro de pinguins em instalações do Centro de Recuperação de Animais Marinhos (CRAM), com implantação no segundo ano de um programa de desinfecção com clorexidina-cetrimida. Foi escolhida principalmente devido à necessidade de aplicação em instalações com a presença de animais e suas propriedades serem de baixa toxicidade, amplo espectro e suas propriedades inodoras, incolores e não corrosivas, sobressalientes frente a outros produtos de desinfecção ambiental. Obtendo um resultado eficaz no controle de fungos do gênero *Aspergillus*, e evidenciando seu uso seguro como desinfetante em programas de desinfecção ambiental.

A clorexidina vem sendo usada inclusive como desinfetante para a higiene de frigoríficos. Colla et al., 2014, diz, “A carne de aves e seus derivados são considerados os principais alimentos envolvidos em surtos de infecções por *Salmonella* em decorrência do preparo inadequado e da contaminação cruzada. Na prevenção da ocorrência ou na interrupção

da evolução de enfermidades infecto-transmissíveis comuns aos animais e aos seres humanos, o uso de um desinfetante capaz de agir sobre o agente causal quando em vida livre, no ambiente, exerce grande importância”. E testou a clorexidina como sanitizante 0,5%, no frigorífico de um abatedouro avícola em 2005 e 2009, contra 20 amostra de Salmonella Heidelberg. Foi comparada a amônia quaternária (0,5%) e ácido peracético (1%). Pode-se concluir que as soluções clorexidina e a amônia indicam uma progressão da resistência bacteriana e a necessidade de testes periódicos e rotação de princípios ativos nos programas de higienização dos frigoríficos.

É observado no mercado uma grande variedade de produtos vendidos para cuidados para com a higiene de animais contendo clorexidina, principalmente cães e gatos. Entretanto sua eficácia perde força quando mistura a outros constituintes da preparação das soluções. Segundo Odore e colaboradores (1999), em relação ao Deroxen® Shampoo, conclui-se que a clorexidina não é absorvida através da pele em decorrência a outras substâncias em comum nos produtos, assim não exerce sua atividade na presença de processos inflamatórios.

3.5. ALERGIA E SENSIBILIDADE

Os relatos de desencadeamento de processos alérgicos à clorexidina tem aparecido com maior frequência nos últimos anos, as reações citadas variam de erupções leve a profundo choque anafilático e os pacientes já tinham uma história prévia de hipersensibilidade a clorexidina, porém ainda em pequena proporção. (Garvey et al, 2003).

Estas reações adversas com o uso de clorexidina são variadas, como dermatite de contato, fotossensibilidade, a asma ocupacional, a gengivite, a descoloração dos dentes e distorção de sabor, as reações mais graves são as relacionadas com o seu uso em membranas mucosas podendo ser anafilática ou anafilactóide, que são indistinguíveis clinicamente. (Khan et al, 2011). Um exemplo de reações leves é a relatada por McClure et al. 2007, na obstetrícia, citando Wilson et al. que afirma que há descamação da mucosa vaginal com o uso de clorexidina na lavagem vaginal, podendo desencadear sensações de queimação e coceira nesta região.

Sivathasan et al., 2011, cita em seu artigo um alerta emitido pelo EUA Food and Drug Administration em 1998, "o potencial para reações de hipersensibilidade graves para dispositivos médicos impregnados com clorexidina", evidenciando assim sua preocupação com o descaso com o risco da exposição à clorexidina. Segundo ele, "a estrutura de CHX (clorexidina) é conhecida por facilitar a reticulação de anticorpos imunoglobulina e sobre as superfícies de basófilos e mastócitos, conduzindo assim a libertação de histamina em indivíduos sensibilizados", porém acredita que o índice geral de sensibilização por clorexidina é baixa. Há a o relato de um caso onde um paciente foi internado para ressecção laparoscópica anterior em que a pele foi preparada com uma solução baseada em CHX e durante o procedimento o paciente apresentou um quadro de choque anafilático necessitando de ressuscitação cardiopulmonar. Após realizarem testes cutâneos o resultado se deu positivo para clorexidina, a apontando como responsável pelo quadro apresentado na mesa de cirurgia. Mais tarde ao conversar com o paciente constatou-se que o paciente tinha episódios de formigamento nos lábios e inchaço na garganta depois de visitar o dentista e que precisava de anti-histamínico para o controle de inchaços faciais depois de usar certos dentífricos, ou seja, já havia histórico de hipersensibilidade ao produto. Diante da ampla utilização da clorexidina foi proposto alguns cuidados como fazer a etiquetagem com advertência de produtos que contenham clorexidina em sua composição, pacientes com história de dermatite de contato devem utilizar os antissépticos com cuidado e em episódios alérgicos em ambiente hospitalar fazer testes de sensibilidade a clorexidina.

O primeiro caso documentado sobre reação anafilática a clorexidina durante processo peri operatório nos estados unidos, foi relatado por Toomey, 2013, em que descreve o quadro de um paciente programado para a cirurgia de revascularização do miocárdio, que desenvolveu anafilaxia à clorexidina quando exposto através de múltiplas vias de administração desta (limpeza da pele com produtos à base de clorexidina em várias regiões do corpo). Inclusive fez o uso de clorexidina como antisséptico bucal pré-operatório e em poucos minutos após a lavar a boca, o paciente iniciou um processo de reação anafilática. Após sua recuperação foi realizado um teste de IgE de clorexidina, onde obteve-se o resultado positivo, indicando a clorexidina como causadora do choque anafilático. Deve-se respeitar suspeitas de sensibilização clorexidina, pois esta é encontrada em muitas preparações de todo o ambiente de saúde, os pacientes podem ser expostos a clorexidina em vários lugares ao mesmo tempo e a quantidade combinada de absorção de clorexidina a partir dessas várias vias de exposição pode levar a uma reação anafilática, como exemplo para pacientes sensibilizados podemos usar

alternativas antissépticas, como uma solução iodófora à base de álcool, esta seria uma alternativa segura e eficaz. Segundo Bae, et al, 2008, um caso de anafilaxia a clorexidina 0,05% aconteceu durante um exame digital retal em um homem, a solução foi usada como desinfetante local pré-operatório. Khan et al, 2011, também descreve um caso clínico de um paciente que passava por um procedimento de exame hospitalar, cistolitotripsia, que apresentou choque anafilático devido a clorexidina e quase veio a óbito. O autor questiona sobre a continuidade do uso de soluções para mucosa que contenham clorexidina em sua composição, pois acredita que o paciente foi sensibilizado pela clorexidina através deste desinfetante oral.

Outro artigo que reafirma este dado, refere-se a sensibilização por produtos comercializados livremente. Nixon, 2013, afirma que cremes de corticosteroides contendo clorexidina, desinfetantes de pele e produtos de higiene bucal são principais fontes de contato à clorexidina e consequente sensibilização. A exposição a clorexidina em cosméticos pode levar ao avanço atrasado de eczema em doentes sensibilizados, em função disso ele enfatiza a importância de identificar as fontes potenciais de sensibilização nestes produtos. Em muitos dos casos remover a clorexidina do uso constante não sanou a dermatite, apenas a amenizou, o que leva a crer que as dermatites causadas pela sensibilização à clorexidina tem outros fatores potencializadores e causadores. O autor referenciado acima, publicou um trabalho realizado no Departamento de Dermatologia do hospital da Universidade de Turku, no período de 1999 à 2009, onde testes de sensibilidade com solução aquosa que continha 0,05% de digluconato de clorexidina foram realizados em 7610 pacientes que apresentavam algum tipo de alergia de contato à CHX. A reação positiva de sensibilidade à ela foi visto em apenas 36 pacientes (0,47 % da amostra).

Tal qual em inúmeros países, na Dinamarca, utiliza a clorexidina como desinfetante padrão na maioria dos hospitais, expondo profissionais de saúde frequentemente à clorexidina. Assim sendo, no Hospital Universitário em procedimentos pré-cirúrgicos a lavagem das mãos com clorexidina para desinfecção em enfermeiros e médicos cirurgiões são obrigatórios, assim como todos os procedimentos invasivos incluindo canulação venosa e arterial, é o desinfetante para mão padrão utilizado em todo o hospital, incluindo a Unidade de Terapia. Em 2003, Garvey, Roed-Petersen & Husum colocou em pauta a possível sensibilização e alergia a clorexidina em profissionais de saúde, em vista que estes estão expostos a clorexidina diariamente, e então convidou a participar do estudo 248 profissionais que pertenciam ao corpo clínico do hospital citado acima, entre eles, médicos, enfermeiros e funcionários auxiliares.

Finalizaram este estudo sem resultados positivos para a contaminação pela clorexidina, mas ressaltam que o estudo é pequeno a ponto de que não se pode descartar a clorexidina como alergênico na área de profissionais da saúde, mesmo acreditando que o risco de sensibilização e alergia a estes profissionais é pequeno e que não se justifica mudanças na rotina e precauções de higiene diárias de trabalho.

Dez anos mais tarde, em um artigo publicado por Toholka & Nixon, 2013, foi relatado uma série de casos de dermatite de contato alérgica (DCA) à clorexidina em trabalhadores da saúde e discutido as taxas de alergia à clorexidina, a partir de teste de sensibilidade realizado em pele na Fundação do Câncer, em Melbourne, Austrália. No total, 549 profissionais de saúde foram testados, dos quais 10 (2%) tiveram reações positivas relevantes para um ou ambos, sendo digluconato de clorexidina e diacetato de clorexidina. Foram relatados quatro casos neste trabalho em que profissionais da saúde, todas enfermeiras, foram diagnosticadas com dermatite de contato alérgica ocupacional à clorexidina. Conclui-se que embora a dermatite de contato alérgica seja raramente relatada, mesmo havendo uma alta exposição a clorexidina, as taxas mostradas nesta pesquisa parecem ser um pouco superior do que as registradas em outros lugares em testes de sensibilidade na população em geral, enfatizando a importância da clorexidina como um alergênico presente entre uso rotineiro dos profissionais da saúde sendo necessário realizar testes nestes profissionais onde há histórico de exposição e que não deve ser negligenciado quando evidenciados sinais físicos, como dermatite nas mãos.

Na odontologia, Pemberton & Gibson, 2012, relatam no Reino Unido dois casos de choque anafilático levando os pacientes a óbito após a clorexidina ser usada em procedimentos odontológicos, ambos em feridas pós exodontia. Foi sugerido que a utilização da clorexidina em feridas cruentas podem aumentar a possibilidade de acontecer reações alérgicas nos pacientes

4. CONCLUSÃO

Com o levantamento de dados conclui-se que a clorexidina é um antimicrobiano potencialmente eficaz e seguro em meio médico, odontológico e veterinário. Os estudos relacionados a clorexidina são crescentes e comprovam seus efeitos benéficos ao usuário como fármaco e substância desinfetante. A ocorrência de alergia à Clorexidina é pequena e pode estar relacionada a sensibilização anterior, a concentração e superfície a ser aplicada. Assim, a clorexidina deve ser classificada como um possível alérgeno, e sua utilização não deve ser negligenciada.

5. REFERÊNCIAS

- 1- Aly R, Maibach IH. Effect of Antimicrobial Soap Containing Chlorhexidine on the Microbial Flora of Skin. **Applied and environmental microbiology** 1976/Jun.; 31(6): 931-935
- 2- Alvarenga LS, Freitas D, Hofling-Lima AL. Ceratite por Acanthamoeba. **ARQ. BRAS. OFTAL.** 2000/ABR; 63(2): 155-159
- 3- Bae YJ, Park, JK, Jeong E, Kim TB, Cho YS, Moon HB. A Case of Anaphylaxis to Chlorhexidine during Digital Rectal Examination. **J Korean Med Sci** 2008; 23: 526-8
- 4- Bailey RR, Stuckey DR, Norman BA, Duggan AP, Bacon KM, Connor DL, Lee I, Muder RR, Lee BY. Economic Value of Dispensing Home-Based Preoperative Chlorhexidine Bathing Cloths to Prevent Surgical Site Infection. **Infect Control Hosp Epidemiol** . 2011/May; 32(5): 465–471.
- 5- Blucher AGV. **Dispositivos para liberação lenta de clorexidina para prevenção de periimplantite.** [Tese]. Instituto militar de engenharia do Rio de Janeiro 2007
- 6- Bradley R. Coolman, Sandra Manfra Marretta, Ibulaimu Kakoma, Matthew A. Wallig, Shindok L. Coolman, Allan J. Paul. Cutaneous antimicrobial preparation prior to intravenous catheterization in healthy dogs: Clinical, microbiological, and histopathological evaluation. **Can Vet J** 1998; 39: 757-763
- 7- Batistuzzo J, Lima Filho A. Formulações Magistrais em Oftalmologia. **Acta Farmacêutica Portuguesa** 2011; 1 (1): 65-76
- 8- Carr-Locke DL And Clayton P. Disinfection of upper gastrointestinal fiberoptic endoscopy equipment: an evaluation of a cetrimide chlorhexidine solution and glutaraldehyde. **Gut**. 1978; 19: 916-922

- 9- Cavalcanti Neto AT, ARRUDA TEP, Arruda TTP, PEREIRA SLS, Turatti E. Análise comparativa entre o óleo-resina de copaíba e o digluconato de clorexidina no processo de cicatrização tecidual. Estudo histológico em dorso de ratos. **Revista de Odontologia da UNESP**. 2005; 34(2): 107-112
- 10- Colla FL, Rodrigues LB, Dickel EL, Borsoi A. Avaliação in vitro de clorexidina, amônia quaternária e ácido peracético frente a amostras de Salmonella Heidelberg isoladas de abatedouro avícola em 2005 e 2009. **Pesq. Vet. Bras.** 2012 abril; 32(4):289-292
- 11- Cunha ER, Matos FGOA, Silva AM, Araújo EAC, Ferreira KASL, Graziano KU. Eficácia de três métodos de degermação das mãos utilizando gluconato de clorexidina degermante (GCH 2%). **Rev Esc Enferm USP** 2011; 45(6):1440-5
- 12- Cunha MLC, Mendes ENW, Bonilha ALL. O cuidado com a pele do recém-nascido. **R. gaúcha Enferm.** 2002/Jul., 23 (2): 6-15
- 13- Derde LPG, Dautzenberg MJD, Bonten MJM. Chlorhexidine body washing to control antimicrobial-resistant bacteria in intensive care units: a systematic review. **Intensive Care Med** 2012; 38:931–939
- 14- Farias DC. **Análise morfológica de três tipos de limpeza em feridas potencialmente infectadas – estudo experimental em ratos Wistar**. [Tese]. UFSC/ Faculdade de Medicina 2004
- 15- Faria RL, Cardoso LML, Akisue G, Pereira CA, Junqueira JC, Jorge AOC, Santos Junior PV. Antimicrobial activity of Calendula officinalis, Camellia sinensis and chlorhexidine against the adherence of microorganisms to sutures after extraction of unerupted third molars. **J Appl Oral Sci**. 2011;19(5):476-82
- 16- Fiorentino FAM. **Desenvolvimento e controle de qualidade de formulação cosmética contendo digluconato de clorexidina**. [Tese]. UNESP/Faculdade de ciências farmacêuticas de Araraquara 2009.
- 17- Figueiredo HS. **Efeito antisséptico de iodóforos e gluconato de clorexidina na pele no sítio pré-operatório**. [Tese]. UFBA/ FAMEB 2013

- 18-Franco APGO, Santos FA, Martins GC, Pilatti G, Gomes OMM, Gomes JC. Desinfecção de cavidades com clorexidina **UEPG Ci. Biol. Saúde, Ponta Grossa** 2007/ mar/jun; 13 (1/2): 53-58
- 19- Gaillardad P, Mwanyumbae F, Verhofstede C, Claeysa P, Chohane V, Goetghebeur E, Mandaliyae K, Ndinya-Acholaf J, Temmermana M. Vaginal lavage with chlorhexidine during labour to reduce mother-to-child HIV transmission: clinical trial in Mombasa, Kenya. **AIDS** 2001; 15(3): 389-396
- 20- Garvey LH, Roed -Petersen J, Husum B. Is there a risk of sensitization and allergy to chlorhexidine in health care workers?. **Acta Anaesthesiol Scand** 2003; 47: 720-724
- 21- Graham PA. Clinical trial of chlorhexidine and diaminodiphenylsulphone in superficial ocular infections. **Brit. J. Ophthalmol.** 1960; 44: 761-764
- 22- Gomes BPFA, Vianna MEV, Zaia AA, Almeida JFA, Souza-Filho FJ, Ferraz CCR. Chlorhexidine in Endodontics. **Brazilian Dental Journal** 2013; 24(2): 89-102
- 23- Hortense AR, Carvalho ES, Carvalho FS, Silva RPR, Bastos JRM, Bastos RS. Uso da clorexidina como agente preventivo e terapêutico na odontologia. **Revista de odontologia da Universidade Cidade de São Paulo** 2010/ mai-ago; 22(2): 178-84
- 24- Hamill MB, Osato MS, Wilhelmus Kr. Experimental Evaluation of Chlorhexidine Gluconate for Ocular Antisepsis. **ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY** 1984/ Dec.; 26(6): 793-79
- 25- Khan RA, Kazi T, O'Donohoe B. Near fatal intra-operative anaphylaxis to chlorhexidine—is it time to change practice?. **BMJ Case Reports** 2011: 1-2

- 26- Labbate R, Lehn CN, Denardin OVP. Efeito da clorexidina na mucosite induzida por radioterapia em câncer de cabeça e pescoço. **Rev Bras Otorrinolaringol.** 2003 Mai./jun.,69 (3): 349-54
- 27- Lampe MF, Ballweber LM, Stamm WE. Susceptibility of Chlamydia trachomatis to Chlorhexidine Gluconate Gel. **Antimicrobial agentes and chemotherapy** 1998/ Jul; 42 (7): 1726-1730
- 28- Langgartner J, Linde HJ, Lehn N, Reng M, Scholmerich J, Gluck T. Combined skin disinfection with chlorhexidine/propanol and aqueous povidone-iodine reduces bacterial colonisation of central venous catheters. **Intensive Care Med** 2004; 30:1081–1088
- 29- Liippo J, Kousa P, Lammintausta. The relevance of chlorhexidine contact allergy. **Contact Dermatitis** 2011, 64: 229–234
- 30- Livingstone I, Stefanowicz F, Moggach S, Connolly J, Ramamurthi J, Mantry J, Ramaesh K. New insight into non-healing corneal ulcers: iatrogenic crystals. **Eye** 2013; 27: 755–762
- 31- Lipener C, Ray CBM. Sistemas atuais de cuidados e manutenção de lentes de contato. **Arq Bras Oftalmol.** 2008; 71(6): 9-13
- 32- Maciel MA. **Lavagem pré-cirúrgica das mãos: uma revisão de literatura.** [Tese]. UFBA/FAMEB 2012
- 33- McClure E, Goldenberg RL, Brandes N, Darmstadt GL, Wright LL. The use of chlorhexidine to reduce maternal and neonatal mortality and morbidity in low-resource settings. **Int J Gynaecol Obstet.** 2007 /May ; 97(2): 89–94

- 34- Malhotra S, Dharmadasa A, Yentis SM. One vs two applications of chlorhexidine/ethanol for disinfecting the skin: implications for regional anaesthesia. **Anaesthesia** 2011; 66: 574–578
- 35- Mohammadi Z, Abbott PV. The properties and applications of chlorhexidine in endodontics. **International Endodontic Journal** 2009; 42: 288–302
- 36- Ojajarvi J. Effectiveness of hand washing and disinfection methods in removing transient bacteria after patient nursing. **J. Hyg., Camb.** 198;, 85: 193-193
- 37- Odore R, Re G, Valle VC. Clorexidina digluconato nelle preparazioni ad uso dermatológico del commercio. **Veterinaria** 1999. Oct; 13(5): 83-89
- 38- Opstrup MS, Johansen JD, Bossi R, Lundov MD, Garvey LH. Chlorhexidine in cosmetic products a market survey. **Opstrup et al. Clinical and Translational Allergy** 2014; 4(3):69
- 39- Pemberton MN, Gibson J. Chlorhexidine and hypersensitivity reactions in dentistry. **British Dental Journal** 2012/Dec; 213(11): 547-550
- 40- Rahman MR, Johnson GJ, Husain R, Howlader SA, Minassian DC. Randomised trial of 0.2% chlorhexidine gluconate and 2.5% natamycin for fungal keratitis in Bangladesh. **Br J Ophthalmol** 1998; 82:919–925
- 41- Saleem S, Rouse DJ, McClure EM, Reza T, Yahya Y, Memon IA, Zaidi A, Khan NH, Memon G, Soomro N, Pasha O, Wright LL, Moore J, Goldenberg RL. Randomized Controlled Trial of Chlorhexidine Vaginal and Infant Wipes to Reduce Perinatal Mortality and Morbidity. **Obstet Gynecol.** 2010/Jun; 115(6): 1225–1232
- 42- Schroeder KM, Jacobs RA, Guite C, Gassner K, Anderson B, MS RN1, Donnelly MJ. Use of chlorhexidine impregnated patch does not decrease incidence of femoral nerve catheter colonization. A randomized trial. **Can J Anaesth** 2012/ Oct; 59(10): 950–957

- 43- Semenoff Segundo A, Bosco AF, Semenoff TADV, Roncatto GEGD, Cirilo DM, Buzelle SL, Nunes SO. Efetividade do digluconato de clorexidina a 0,12% e do digluconato de clorexidina a 2% adquiridos em diferentes dentais e farmácias na cidade de cuiaba, sobre cândida albicans. **Revista Periodonta** 2007/ Mar; 17 (1): 41-45
- 44- Silva V.M.S. **Avaliação da eficácia da clorexidina na cicatrização da região umbilical de avestruzes Struthio (LINNAEUS, 1758)**. [tese] UNESP/ FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS CAMPUS DE JABOTICABAL 2000
- 45- Silva DAR, Costa MM, Vargas AC, Alievi MM, Schossler JEW, Silva TR. O Gluconato de clorexidina ou álcool-iodo-álcool na anti-sepsia de campos operatórios em cães. **Ciência Rural, Santa Maria** 2000, 30(3): 431-437
- 46- Silva VMS, NETO MG, PERRI SHV, BECHARA GH. Efeito da clorexidina na cicatrização umbilical de avestruzes. **ARS veterinária** 2010, 26(1): 011-016
- 47- Sivathasan N, Goodfellow PB. Skin Cleansers: The Risks of Chlorhexidine. **Journal of Clinical Pharmacology** 2011; 51: 785-786
- 48- Tedeschi A, Massimino D, Micali G. Cosmetologia dell'acne. **Rivista della Società Italiana di Medicina Generale** 2010/Dec; 6: 47-57
- 49- Toholka R, Nixon R. Allergic contact dermatitis to chlorhexidine. **Australasian Journal of Dermatology** 2013, 54: 303–306
- 50- Toomey M. Preoperative Chlorhexidine Anaphylaxis in a Patient Scheduled for Coronary Artery Bypass Graft: A Case Report. **AANA Journal** 2013 Jun; 81(3)
- 51- Torres CRG; Kubo CH, ANIDO AA, Rodrigues JR. Agentes antimicrobianos e seu potencial de uso na Odontologia. **Rev Fac Odontol São José dos Campos** 2000/jul/dez; 3(2): 43-52

- 52- Waitkins AS, Geary I. Differential susceptibility of Type 1 and Type 4 gonococci to chlorhexidine (Hibitane). **Brit. J. vener. Dis.** 1975; 51: 267-271
- 53- Wilson CM, Gray G, Read JS, Mwatha A, Lala S, Johnson S, Violari A, Sibiya PM, Fleming TR, Koonce A, Vermund SH, McIntyre J. Tolerance and Safety of Different Concentrations of Chlorhexidine for Peripartum Vaginal and Infant Washes: HIVNET025. **J Acquir Immune Defic Syndr.** 2004/Feb; 35(2): 138–143
- 54- Xavier MO, Meinerz ARM, Cleff MB, Osório LG, Schuch LFD, Nobre MO, Silva Filho RP, Meireles MCA. Eficácia da clorexidina-cetrimida na desinfecção ambiental contra *Aspergillus* spp. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.** 2008; 60(4): 873-877
- 55- Yamazoe K, Yamamoto Y, Shimazaki-Den S, Shimazaki J. Visual outcome in Japanese patients with *Acanthamoeba* keratitis. **Eye** 2012; 26: 517–522
- 56- Yamakoshi T, Makino T, Matsunaga K, Yoshihisa Y, Rehman MU, Seki T, Hayashi Y, Shimizu T. Efficacy of chlorhexidine gluconate ointment (Oronine H®) for experimentally-induced comedones. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology** 2012; 5: 79–83
- 57- Zanatta FB, Rösing CK. Clorexidina: mecanismo de ação e evidências atuais de sua eficácia no contexto do biofilme supra gengival. **Scientific-A** 2007;1(2):35-43
- 58- Zhang T, Tang S, Fu L. The effectiveness of different concentrations of chlorhexidine for prevention of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. **Journal of Clinical Nursing** 2013: 1-15