

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta **Dissertação** será disponibilizado somente a partir de 27/01/2022.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Campus de Araraquara

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas



Ensaio clínico do enxaguatório bucal contendo tetrapalmitato de clorexidina

Carla Maria Ribeiro Ferreira

Orientadora: Profa. Dra. Chung Man Chin

Araraquara – SP

2020



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Campus de Araraquara

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas



Ensaio clínico do enxaguatório bucal contendo tetrapalmitato de clorexidina

Carla Maria Ribeiro Ferreira

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Chung Man Chin

**Araraquara - SP
2020**

F383e

Ferreira, Carla Maria Ribeiro.

Ensaio clínico do enxaguatório bucal contendo tetrapalmitato de clorexidina / Carla Maria Ribeiro Ferreira. – Araraquara: [S.n.], 2020. 158 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas. Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientador: Chung Man Chin.

1. Tetrapalmitato clorexidina. 2. Estudos cross-over. 3. Ensaio clínico controlado randomizado. 4. Antissépticos Bucais. 5. Placa dentária. 6. Doenças periodontais. I. Chung, Man Chin, orient. II. Título.

Diretoria do Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP - Campus de Araraquara

CAPES: 33004030078P6
Esta ficha não pode ser modificada

Carla Maria Ribeiro Ferreira

Ensaio clínico do enxaguatório bucal contendo tetrapalmitato de clorexidina

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Chung Man Chin

Data da defesa/entrega: ____/____/____

MEMBROS COMPONENTES DA BANCA EXAMINADORA:

Presidente e Orientadora: Profa. Dra. Chung Man Chin

Membro Titular: Prof. Dr. Cláudio Mendes Pannuti

Membro Titular: Prof. Dr. Renato Farina Menegon

Média: _____

Data: ____/____/____

Araraquara- SP

2020

DEDICATÓRIA

À minha família que me apoiou nesta e nas demais conquistas durante minha trajetória, em especial minha querida madrinha, Maria Heloísa Ribeiro (*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus familiares, meus pais Carlos e Claudiceia, irmão Marcos e minha amada Denise, pelo apoio durante esta fase de minha vida, visando um aprofundamento neste universo acadêmico que me encanta.

Agradeço ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, ao Departamento de Fármacos e Medicamentos e à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Campus Araraquara; e ao Departamento de Diagnóstico e Cirurgia e à Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” Campus Araraquara, por toda estrutura física e organizacional que possibilitou a realização deste projeto. Agradeço à todos os profissionais que colaboraram com a realização deste trabalho, em especial às colegas dentistas, Camila e Fernanda, da Faculdade de Odontologia, que auxiliaram na execução das avaliações clínicas odontológicas.

Agradeço ao Núcleo de Atendimento à Comunidade (NAC) e à Coordenadoria de Fármacos e Medicamentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, responsáveis pela Farmácia Universitária “Prof. Dr. Antônio Alonso Martinez”, e à farmacêutica responsável Cristiane Feriato da Silva, pela estrutura física disponibilizada, pelo auxílio e orientação para realização de nosso projeto.

Agradeço aos professores que estiveram presentes nesta etapa, em especial à minha orientadora Profa. Dra. Chung Man Chin, que possibilitou todo esse aprendizado, compartilhando seu conhecimento e orientando minha jornada acadêmica. Também agradeço aos professores colaboradores que me guiaram e ensinaram tanto durante esta jornada, sendo sempre muito solícitos durante toda desenvoltura deste projeto, à Profa. Dra. Rosemary Adriana Chierici Marcantonio da Periodontia da Faculdade de Odontologia de Araraquara/UNESP; ao Prof. Dr.

Renato Farina Menegon do Departamento de Ciências Exatas e da Terra, Setor de Ciências Farmacêuticas, da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) - campus Diadema; e ao Prof. Dr. Cláudio Mendes Pannuti da Periodontia da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (USP), docente permanente e Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (FOUSP).

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo nº 169302/2017-2, pela concessão da bolsa de mestrado para desenvolvimento e realização desta pesquisa.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001, com apoio financeiro ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

EPÍGRAFE

《移大山始于运小石》。

“The man who moves a mountain
begins by carrying away small
stones.” (Confucius)

RESUMO

O uso de antissépticos em forma de enxaguatório bucal é indicado como coadjuvante no tratamento de alterações bucais, como doenças periodontais. A clorexidina (CHX) apresenta maior eficácia no controle do biofilme dental, porém os produtos disponíveis no mercado apresentam desvantagens como efeitos adversos de aparecimento de manchas dentárias extrínsecas e alteração reversível de paladar, dificultando a utilização por período prolongado. O tetrapalmitato de clorexidina (TPCHX), sal insolúvel de clorexidina, foi previamente avaliado, demonstrando atividade cariostática *in vitro* frente a *Streptococcus mutans*, vantagens em relação ao mascaramento do sabor amargo, redução na interferência do paladar e diminuição da possibilidade de aparecimento de manchas. O presente trabalho teve como objetivos a otimização da síntese deste sal e sua formulação como enxaguatório bucal para avaliação do efeito anti-placa através de ensaio clínico randomizado cruzado, duplo cego. Os grupos experimentais foram: grupo teste, sendo utilizado o enxaguatório formulado contendo TPCHX a 0,3%; e grupo controle positivo, sendo utilizado o produto comercial Periogard®, contendo digluconato de clorexidina (DGCHX) a 0,12%. O ensaio clínico foi realizado na clínica de Periodontia da Faculdade de Odontologia (UNESP/Araraquara). Os participantes receberam os produtos codificados para utilização diária (2 vezes ao dia), de 15 mL para bochecho por 30 segundos, para acompanhamento de 2 semanas. Após término da primeira etapa, foi aguardado 1 mês (*washout*) e o ensaio foi repetido porém com utilização do produto diferente do anteriormente utilizado (*crossover*) pelo mesmo período. Foram determinados o índice de placa (IP), índice gengival (IG), sangramento à sondagem (SS), medidas de profundidade de sondagem (PS), nível gengival (NG) e nível de inserção clínica (NI) nos momentos iniciais e finais de cada etapa. Foi avaliado através de questionário a utilização e satisfação durante o uso dos produtos, visando também relato de possíveis efeitos adversos, nos momentos intermediários e finais de cada etapa. A análise estatística foi conduzida considerando a técnica de intenção de tratar, sendo correspondente ao resultado de vinte e um participantes. Os resultados obtidos indicam uma tendência de redução nos índices IP, IG e SS similar entre os dois produtos avaliados, manutenção dos índices PS, NG e NI similarmente também. Porém, não foram observados efeitos adversos como alteração de paladar e gosto amargo no grupo teste (TPCHX), com diferença estatística em relação ao grupo controle positivo (DGCHX). Observou-se também menor propensão ao aparecimento de manchas com utilização do TPCHX, apresentando diferença estatística quando comparado ao DGCHX. Devido à menor possibilidade de efeitos adversos do TPCHX, a profilaxia da placa bacteriana poderá apresentar melhor resultado que a terapia atual, melhorando a adesão ao tratamento e a qualidade de vida.

Palavras-chave: Tetrapalmitato clorexidina. Ensaio clínico controlado randomizado. Estudos cross-over. Antissépticos Bucais. Placa dentária. Doenças periodontais.

ABSTRACT

The use of antiseptics as mouthwashes is indicated as an adjunct in the treatment of oral disorders, such as periodontal diseases. Chlorhexidine (CHX) is the most efficient chemical agent for dental biofilm control, however the commercially available products have disadvantages such as side effects like extrinsic stains on teeth and reversible taste interference, making it difficult to use for a long period. Chlorhexidine tetrapalmitate (CHXTP), an insoluble chlorhexidine salt, was previously evaluated, demonstrating *in vitro* cariostatic activity against *Streptococcus mutans*, and advantages in relation to masking the bitter taste of chlorhexidine, reducing the taste interference and the tendency of staining. The present study aimed to synthesis of this salt and its formulation as a mouthwash to evaluate the anti-plaque effect through a double-blind crossover randomized clinical trial. The experimental groups were: test group, using the formulated mouthwash containing 0.3% CHXTP; and positive control group, using the commercial product Periogard®, containing 0.12% chlorhexidine digluconate (CHXDG). The clinical trial was conducted at the Periodontics Clinic of the School of Dentistry (UNESP/Araraquara). Participants received encoded mouthwash products for daily use (twice a day) of 15 mL to rinse for 30 seconds thought 2-weeks follow-up. After completion of the first stage and waited for 1 month (washout), the test was repeated, however, using a different product than previously used (crossover) for the same period. Plaque index (PI), gingival index (GI), bleeding on probing (BOP), probing depth (PD), gingival margin level (GML) and clinical attachment level (CAL) were determined at baseline and end of each stage. The use and satisfaction during the use of the products were evaluated through a questionnaire, aiming to report possible adverse effects, at the intermediary and final moments of each stage. Statistical analysis was conducted considering the intention-to-treat technique, corresponding to the result of 21 participants. The results indicates a similar tendency of reduction in the indices PI, GI and BOP between the two evaluated products, maintenance of the indices PD, GML and CAL similarly. However, no adverse effects such as taste alteration and bitter taste were observed in the test group (CHXTP), and less likely to staining teeth, showing statistical difference when compared to the positive control group (CHXDG). Due to the lower possibility of adverse effects from the test group (CHXTP), plaque prophylaxis may present better results than current therapy, improving treatment adherence and quality of life.

Keywords: Chlorhexidine tetrapalmitate. Randomized controlled trial. Cross-over studies. Mouthwashes. Dental plaque. Periodontal diseases.

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Lista de Siglas

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CHX: clorexidina
CMC: carboximetilcelulose
CPC: cloreto de cetilpiridínio
DACHX: diacetato de clorexidina
DCCHX: dicloridrato de clorexidina
DGCHX: digluconato de clorexidina
IG: Índice Gengival (GI = *Gingival Index*)
IP: Índice de Placa (PI = *Plaque Index*)
IV: Infravermelho
NG: Nível Gengival ou Nível de Margem Gengival
NI: Nível de Inserção Clínica ou Nível Clínico de Inserção
OE: óleo(s) essencial(is)
OMS: Organização Mundial da Saúde (WHO = *World Health Organization*)
PS: Profundidade de Sondagem
PVM/MA: copolímero de ácido maléico e polivinilmetil-éter
PVP: polivinilpirrolidona
RDC: Resolução de Diretoria Colegiada
ReBEC: Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
RMN: Ressonância Magnética Nuclear
SS: Sangramento à Sondagem
THF: tetrahidrofurano
TPCHX: tetrapalmitato de clorexidina
UV: Ultravioleta

Lista de Símbolos

(+): positivo
(-): negativo

LISTA DE TABELAS E ESQUEMAS

Tabela 1. Valores absorção no IV do sal TPCHX..... **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 2. Valores obtidos na análise por RMN ^1H do TPCHX**Erro! Indicador não definido.**

Tabela 3. Formulação do enxaguatório bucal **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 4. Características dos participantes da pesquisa com relação às variáveis sócio demográficas no início da pesquisa **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 5. Mediana, intervalo interquartil e comparação entres os grupos com relação à Índices de Placa (IP), Índice Gengival (IG) e Sangramento à Sondagem (SS) .**Erro! Indicador não definido.**

Tabela 6. Valores máximo, mínimo, quartis (1° e 3°) e mediana em relação ao IP dos grupos controle (DGCHX) e teste (TPCHX)..... **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 7. Índice de Placa (IP) baseline geral e separado de cada seguimento ...**Erro! Indicador não definido.**

Tabela 8. Índice de Placa (IP) geral e separado de cada seguimento comparando os momentos pré e pós washout..... **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 9. Valores máximo, mínimo, quartis (1° e 3°) e mediana em relação ao IG dos grupos controle (DGCHX) e teste (TPCHX)..... **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 10. Valores máximo, mínimo, quartis (1° e 3°) e mediana em relação ao SS dos grupos controle (DGCHX) e teste (TPCHX)..... **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 11. Classificação da inflamação gengival dos participantes**Erro! Indicador não definido.**

Tabela 12. Redução no nível de sangramento, de acordo com a porcentagem de sítios com sangramento..... **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 13. Mediana, intervalo interquartil e comparação entres os grupos com relação às Variáveis Periodontais (PS, NG e NI)..... **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 14. Valores máximo, mínimo, quartis (1° e 3°) e mediana em relação ao PS dos grupos controle (DGCHX) e teste (TPCHX)..... **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 15. Valores máximo, mínimo, quartis (1° e 3°) e mediana em relação ao NG dos grupos controle (DGCHX) e teste (TPCHX)..... **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 16. Valores máximo, mínimo, quartis (1° e 3°) e mediana em relação ao NI dos grupos controle (DGCHX) e teste (TPCHX)..... **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 17. Incidência de pigmentação (manchamento) observada nos grupos controle positivo (DGCHX) e teste (TPCHX) **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 18. Distribuição dos participantes da pesquisa de acordo com os desfechos centrados no participante **Erro! Indicador não definido.**

Esquema 1. Metodologia otimização síntese tetrapalmitato de clorexidina (TPCHX) **Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ilustração Processo Gengivite **Erro! Indicador não definido.**

Figura 2. Clorexidina (CHX)..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 3. Triclosan..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 4. Óleos essenciais (OE)..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 5. Cloreto de cetilpiridínio (CPC) **Erro! Indicador não definido.**

Figura 6. Hexetidina **Erro! Indicador não definido.**

Figura 7. Digluconato clorexidina (DGCHX) **Erro! Indicador não definido.**

Figura 8. Dicloridrato clorexidina (DCCHX) **Erro! Indicador não definido.**

Figura 9. Diacetato clorexidina (DACHX) **Erro! Indicador não definido.**

Figura 10. Tetrapalmitato clorexidina (TPCHX) **Erro! Indicador não definido.**

Figura 11. Síntese tetrapalmitato de clorexidina (TPCHX) **Erro! Indicador não definido.**

Figura 12. Fluxograma do Estudo Clínico Randomizado Cruzado **Erro! Indicador não definido.**

Figura 13. Espectro obtido por infravermelho (IV) do sal TPCHX **Erro! Indicador não definido.**

Figura 14. Espectro obtido por ultravioleta (UV) do sal TPCHX **Erro! Indicador não definido.**

Figura 15. Espectro obtido por ressonância magnética nuclear (RMN) ^1H do sal TPCHX **Erro! Indicador não definido.**

Figura 16. Comparação enxaguatório teste e Periogard® **Erro! Indicador não definido.**

Figura 17. Kit disponibilizado para os participantes da pesquisa **Erro! Indicador não definido.**

Figura 18. Fluxograma do Estudo Clínico Randomizado Cruzado **Erro! Indicador não definido.**

Figura 19. Índice de Placa grau 3..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 20. Índice Gengival Grau 2..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 21. Boxplot da variável índice de placa (IP)..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 22. Boxplot da variável índice gengival (IG)..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 23. Boxplot da variável sangramento à sondagem (SS)**Erro! Indicador não definido.**

Figura 24. Estratificação da inflamação gengival dos participantes**Erro! Indicador não definido.**

Figura 25. Boxplot da variável profundidade de sondagem (PS)**Erro! Indicador não definido.**

Figura 26. Boxplot da variável nível gengival (NG) **Erro! Indicador não definido.**

Figura 27. Boxplot da variável nível de inserção clínica (NI)**Erro! Indicador não definido.**

Figura 28. Porcentagem de casos observados de pigmentação (manchamento)**Erro! Indicador não definido.**

Figura 29. Exemplos de manchas amarronzadas (DGCHX)**Erro! Indicador não definido.**

Figura 30. Gráficos referentes aos dados obtidos do Questionário de Satisfação e Utilização agrupados conforme desfechos positivo ou negativo**Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE APÊNDICES E ANEXOS

Lista de Apêndices

Apêndice 1. Entrevista e Questionário Sócio Demográfico Individual**Erro! Indicador não definido.**

Apêndice 2. Questionário "Satisfação e Utilização"..... **Erro! Indicador não definido.**

Apêndice 3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**Erro! Indicador não definido.**

Lista de Anexos

Anexo 1. Ficha de Exame Intra Bucal e Periograma .. **Erro! Indicador não definido.**

Anexo 2. Parecer Consubstanciado Aprovação CEP FCFA**Erro! Indicador não definido.**

Anexo 3. Parecer Consubstanciado Aprovação CEP FOA**Erro! Indicador não definido.**

Anexo 4. Aprovação ReBEC (RBR-6347fv)..... **Erro! Indicador não definido.**

SUMÁRIO

RESUMO	xiii
ABSTRACT	xiv
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS	xv
LISTA DE TABELAS E ESQUEMAS.....	xvi
LISTA DE FIGURAS	xvii
LISTA DE APÊNDICES E ANEXOS	xviii
1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	Erro! Indicador não definido.
2.1 Saúde Bucal e Doenças Periodontais	Erro! Indicador não definido.
2.2 Agentes antissépticos empregados para controle da placa.....	Erro! Indicador não definido.
2.3 Clorexidina e seus sais – Utilização e Problemática.....	Erro! Indicador não definido.
3. OBJETIVOS	Erro! Indicador não definido.
3.1 Objetivos Específicos	Erro! Indicador não definido.
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	Erro! Indicador não definido.
4.1 Materiais.....	Erro! Indicador não definido.
4.2 Métodos	Erro! Indicador não definido.
4.2.1 Obtenção do sal tetrapalmitato de clorexidina.....	Erro! Indicador não definido.
4.2.2 Caracterização estrutural	Erro! Indicador não definido.
4.2.2.1 Análise da faixa de fusão (PF)	Erro! Indicador não definido.
4.2.2.2 Espectrofotometria no Infravermelho (IV)	Erro! Indicador não definido.
4.2.2.3 Espectrofotometria de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).....	Erro! Indicador não definido.
4.2.2.4 Espectrofotometria no Ultravioleta (UV).....	Erro! Indicador não definido.
4.2.3 Preparação enxaguatório bucal	Erro! Indicador não definido.
4.2.4 Ensaio Clínico Randomizado	Erro! Indicador não definido.
4.2.4.1 Universo da Pesquisa	Erro! Indicador não definido.
4.2.4.2 Tamanho e poder da amostra.....	Erro! Indicador não definido.
4.2.4.3 Fluxograma do Estudo	Erro! Indicador não definido.
4.2.4.4 Critérios de Inclusão	Erro! Indicador não definido.
4.2.4.5 Critérios de Exclusão	Erro! Indicador não definido.
4.2.4.6 Protocolo Clínico do Estudo.....	Erro! Indicador não definido.
4.2.4.7 Variáveis do Estudo	Erro! Indicador não definido.
4.2.4.8 Desfechos e Hipóteses	Erro! Indicador não definido.

4.2.4.9 Análise de dados **Erro! Indicador não definido.**

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO **Erro! Indicador não definido.**

5.1. Obtenção do sal e caracterização química do tetrapalmitato de clorexidina**Erro! Indicador não definido.**

5.2. Formulação do enxaguatório bucal contendo tetrapalmitato de clorexidina a 0,3% **Erro! Indicador não definido.**

5.3. Ensaio Clínico Randomizado Cruzado **Erro! Indicador não definido.**

6. CONCLUSÕES **20**

7. PERSPECTIVAS..... **Erro! Indicador não definido.**

REFERÊNCIAS..... **22**

APÊNDICES **Erro! Indicador não definido.**

ANEXOS **Erro! Indicador não definido.**

1. INTRODUÇÃO

A saúde bucal, parte integral da saúde geral de um indivíduo, é essencial para o bem-estar humano (WHO, 2018). Quando existe algum distúrbio na homeostasia dos tecidos bucais, tais como lesões e inflamação no tecido gengival, notam-se diversos problemas que interferem na qualidade de vida. Essas alterações podem ocasionar desconforto no indivíduo acometido, sendo desde dor leve à intensa, podendo envolver a diminuição da ingestão de alimentos, até alterações em nível sistêmico. Em casos extremos, infecções oportunistas podem resultar em sérias complicações, como bacteremia e sepse, devido à interrupção da continuidade da barreira epitelial e perda da homeostasia (EREN *et al.*, 2007).

O acúmulo de microrganismos na superfície oral é correlacionado com incidência de doenças periodontais como a gengivite, sendo uma das causas primárias destas doenças (LÖE *et al.*, 1965; THEILADE *et al.*, 1966; SOCKANSKY; HAFFAJEE, 1994; AAP, 2000). O biofilme dental, denominado também como placa bacteriana, é caracterizado por um acúmulo uniforme de bactérias sobre a superfície dental, que induz a resposta inflamatória no tecido gengival adjacente decorrente da produção de substâncias irritantes, como ácidos e endotoxinas (SOCKANSKY; HAFFAJEE, 1994). A gengivite, uma das mais frequentes doenças periodontais, possui distribuição generalizada na população, estimando-se que mais de 90% seja afetada por essa patologia, sem prevalência por sexo, idade e nem raça (VILLALOBOS *et al.*, 2001; SALGADO *et al.*, 2006).

Nessa perspectiva, o controle da placa bacteriana como profilaxia e também como uma medida de tratamento é fundamental para doenças periodontais. A clorexidina (CHX) é considerada padrão-ouro como antisséptico tópico na odontologia, apresentando maior efetividade no controle do biofilme dental (ÇAVUŞOĞLU, 2007; YILMAZ, 2007). A ação bacteriostática ou bactericida de amplo espectro da CHX se dá devido às suas propriedades de ligação às proteínas e tecidos, influenciando também em sua eliminação da cavidade oral, o que resulta em alta substantividade (DENTON; 1991; TOMÁS *et al.*, 2010). A substantividade da clorexidina é melhor em relação à outras substâncias antissépticas, sendo superior a 12 horas (SCHIÖTT *et al.*, 1970).

Entretanto, a utilização por período prolongado é dificultada devido aos efeitos adversos como alterações do paladar, aparecimento de manchas e escurecimento em dentes e restaurações, entre outros relacionados à ela e também aos sais solúveis utilizados comercialmente, como o digluconato de clorexidina (DGCHX) (FLÖTRA *et al*, 1972; LÖE *et al*, 1976; FOOTE *et al*, 1994; TILLIS, 1999).

Devido à esta problemática, Menegon (2005) sintetizou um novo sal insolúvel de clorexidina, o tetrapalmitato de clorexidina (TPCHX), realizou ensaios *in vitro* e *in vivo* com este composto, obtendo resultados interessantes em relação à CHX base e também ao sal DGCHX (MENEGON, 2005, 2009). O novo sal TPCHX apresentou atividade antimicrobiana frente a *Streptococcus mutans*, um dos principais agentes cariogênicos e importante microrganismo frente à saúde bucal. Utilizado na forma farmacêutica enxaguatório bucal, demonstrou uma menor probabilidade de ocasionar efeitos adversos em relação ao DGCHX, com destaque para menor probabilidade de aparecimento de manchas na superfície dental *in vitro*, menor probabilidade de alteração de paladar e de percepção de gostos, tendo ainda uma cinética de eliminação na cavidade bucal similar ao apresentado pelo digluconato (MENEGON, 2009).

Assim, o presente trabalho pretendeu dar sequência aos estudos com esse novo sal de clorexidina, tendo como objetivo a avaliação da atividade do TPCHX em uma formulação como enxaguatório bucal a 0,3% em comparação ao controle positivo e padrão-ouro DGCHX a 0,12% (Periogard®) na profilaxia da placa bacteriana. Foi realizada esta investigação através de um ensaio clínico randomizado cruzado, duplo-cego, com participantes atendidos na Faculdade de Odontologia da UNESP/Araraquara. O esperado era encontrar resultados que comprovassem a ação anti-placa do TPCHX, possuindo similaridade ao perfil apresentado pelo DGCHX, porém com a vantagem de menor incidência de efeitos adversos.

Essa hipótese que não haveria diferença estatística entre os grupos quando avaliados os desfechos de atividade profilática em relação à placa bacteriana e, como consequência, inflamação gengival foi comprovada através de análises estatísticas utilizando-se testes não paramétricos pareados, sendo apresentado pelo produto teste (TPCHX) um perfil de redução similar ao produto controle positivo (DGCHX) quanto em relação aos índices de placa (IP), gengival (IG) e sangramento à sondagem (SS). Porém, para os desfechos de efeitos adversos, o esperado era

que existisse diferença estatística entre os grupos experimentais, considerando os estudos anteriormente realizados com o sal TPCHX (MENEGON, 2005, 2009). Essa hipótese foi atendida também, caracterizando diferença estatística entre os produtos avaliados, sendo o produto teste (TPCHX) destituído de efeitos adversos relacionados ao paladar e menor propensão ao aparecimento de manchas.

Assim, com estes resultados, abre-se oportunidade para exploração futura com enfoque comercial de novos produtos contendo o sal TPCHX, visando formulações que auxiliem na melhoria na qualidade de vida de indivíduos que necessitem utilizar antissépticos bucais, reduzindo assim a morbimortalidade especialmente nos casos nos quais se faz necessária a utilização por tempo prolongado, visto que os produtos contendo clorexidina atualmente disponíveis no mercado possuem efeitos indesejados que podem culminar no abandono da terapia.

6. CONCLUSÕES

→ Síntese do sal tetrapalmitato de clorexidina otimizada foi efetiva no que diz respeito ao rendimento (~100%) e pureza do produto obtido, sendo mais eficiente e possibilitando a continuação dos estudos deste composto.

→ A formulação do enxaguatório bucal contendo o TPCHX foi realizada com base na sugestão de Menegon (2009) com a adição de corante e aroma. Foi estabelecido a quantidade destes aditivos através de pequenos testes, visando diminuir as diferenças de cor e de aroma entre os produtos teste e comercial.

→ O ensaio clínico randomizado cruzado para avaliação da eficácia na prevenção de formação de placa e gengivite foi concluído.

→ A tendência apresentada por essa amostra ($n = 21$ participantes) é de que o produto teste TPCHX possui perfil similar ao produto controle DGCHX em relação aos índices avaliados (IP, IG, SS, PS, NG e NI). Somente para o índice de placa existiu diferença estatística significativa na avaliação final e redução relativa entre os grupos ($p = 0,04$).

→ Os resultados resumidos em relação à redução relativa são: no índice de placa foi observada para o TPCHX de aproximadamente 32% e para o DGCHX de aproximadamente 55%, com diferença estatística ($p = 0,04$); já em relação ao índice gengival, foi observada para o TPCHX de aproximadamente 21% e para o DGCHX de aproximadamente 41%, sem diferença estatística ($p > 0,05$); no sangramento à sondagem foi observada para o TPCHX de aproximadamente 18% e para o DGCHX de aproximadamente 30%, sem diferença estatística ($p > 0,05$).

→ A principal e fundamental diferença entre os grupos é apresentada na percepção dos participantes quanto ao uso dos produtos, sendo os desfechos centrados nos participantes indicando que produto houve diferença entre os grupos teste (TPCHX) e controle positivo (DGCHX) em relação aos efeitos adversos relacionados ao paladar. E também no aparecimento de manchas, existindo diferença significativa quanto ao manchamento do esmalte dental e escurecimento de restaurações entre os grupos, sendo apresentado maior tendência quando utilizado o produto controle positivo (DGCHX) em relação ao produto teste (TPCHX).

→ De modo geral, foi apresentado um perfil similar de redução em mesmo período e frequência nos índices periodontais avaliados, porém foram apresentadas

diferenças estatísticas significativas em relação aos efeitos adversos. Assim, foi possível estabelecer eficácia similar ao DGCHX mas com menor incidência de efeitos adversos quando utilizado o TPCHX.

→ Com a confirmação da atividade anti-placa associada à menor incidência de efeitos adversos, a incorporação do TPCHX em forma de enxaguatório bucal poderá trazer vantagens em relação ao padrão-ouro atualmente utilizado, possibilitando a futura exploração desta substância e formulações com intuito comercial. Poderão ser desenvolvidas novas formulações até com maior substantividade, permitindo aplicações diárias ao invés de múltiplas aplicações ao longo do dia, facilitando seu uso e garantindo o cumprimento do esquema posológico necessário para tratamento e prevenção de doenças periodontais. Além disso, poderão ser desenvolvidas formulações visando aplicação em indivíduos que não conseguem realizar a prevenção mecânica da placa bacteriana através da escovação, como o caso de indivíduos com redução na capacidade cognitiva e até portadores de cânceres de cabeça e pescoço.

REFERÊNCIAS

ADDY, M. Chlorhexidine compared with other locally delivered antimicrobials: a short review. **J Clin Periodontol**, v. 13, n. 10, p. 957-964, 1986.

ADDY, M.; AL-ARRAYED, F.; MORAN, J. The use of an oxidizing mouthwash to reduce staining associated with chlorhexidine. Studies in vitro and in vivo. **J Clin Periodontol**, v.18, p. 267-271, 1991.

ADDY, M.; GRIFFITHS, C.; ISAAC, R. The effect of povidone iodine on plaque and salivary bacteria. A double-blind crossover trial. **J Periodontol**, v. 48, n. 11, p. 730-732, 1977.

ADDY, M.; JENKINS, S.; NEWCOMBE, R. The effect of triclosan, stannous fluoride and chlorhexidine products on: (I) Plaque regrowth over a 4-day period. **J Clin Periodontol**, v. 17, n. 10, p. 693-697, 1990.

ADDY, M.; MORAN, J. M. Clinical indications for the use of chemical adjuncts to plaque control: chlorhexidine formulations. **Periodontol 2000**, v. 15, n. 1, p. 52-54, 1997.

ADDY, M.; MORAN, J. The formation of stain on acrylic surfaces by the interaction of cationic antiseptic mouthwashes and tea. **J Biomed Mater Res**, v. 18, n. 6, p. 631-641, 1984.

ADDY, M.; MORAN, J.; GRIFFITHS, A. A.; WILLS-WOOD, N. J. Extrinsic tooth discoloration by metals and chlorhexidine I. Surface protein denaturation or dietary precipitation? **Br Dent J**, v. 159, p. 281–285, 1985.

ADDY, M.; RENTON-HARPER, P. Local and systemic chemotherapy in the management of periodontal disease: an opinion and review of the concept. **J Oral Rehabil**, v. 23, n. 4, p. 219-231, 1996.

ADDY, M.; WRIGHT, R. Comparison of the in vivo and in vitro antibacterial properties of povidone iodine and chlorhexidine gluconate mouthrinses. **J Clin Periodontol**, v. 5, n. 3, p. 198-205, 1978.

AFENNICH, F.; SLOT, D. E.; HOSSAINIAN, N.; VAN DER WEIJDEN, G. A. The effect of hexetidine mouthwash on the prevention of plaque and gingival inflammation: a systematic review. **Int J Dent Hyg**, v. 9, n. 3, p. 182-190, 2011.

AINAMO, J.; BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. **Int Dent J**. v.25, n.4, p.229-35, 1975.

AINAMO, J.; ETEMADZADEH, H. Prevention of plaque growth with chewing gum containing chlorhexidine acetate. **J Clin Periodontol**, v. 14, n. 9, p. 524-527, 1987.

AINAMO, J.; GJERMO, P. (1994). Consensus report of session III. *In: **Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology***. Londres: Quintessence Publishing, p. 289-291, 1994.

AINAMO, J.; NIEMINEN, A.; WESTERLUND, U. Optimal dosage of chlorhexidine acetate in chewing gum. **J Clin Periodontol**, v. 17, n. 10, p. 729-733, 1990.

ALLEN, D. R. DAVIES, R.; BRADSHAW, B.; ELLWOOD, R.; SIMONE, A. J.; ROBINSON, R.; ... PROSKIN, H. M. Efficacy of a mouthrinse containing 0.05% cetylpyridinium chloride for the control of plaque and gingivitis: a 6-month clinical study in adults. **Compend Contin Educ Dent** (Jamesburg, NJ: 1995), v. 19, n. 2 Suppl, p. 20-26, 1998.

American Academy of Periodontology (AAP). Annals of Periodontology: 1999 International workshop for a classification of periodontal diseases and conditions. **J Periodontol**, v.4, n.1, p. 38, 1999.

American Academy of Periodontology (AAP). Parameter on plaque-induced gingivitis. **J Periodontol**, suppl. 71, p. 851-852, 2000.

ARWEILER, N. B. *et al.* Substantivity of toothpaste slurries and their effect on reestablishment of the dental biofilm. **J Clin Periodontol**, v. 29, n. 7, p. 615-621, 2002.

ARWEILER, N. B.; AUSCHILL, T. M.; BAGULEY, N.; NETUSCHIL, L.; SCULEAN, A. Efficacy of an amine fluoride-triclosan mouthrinse as compared to the individual active ingredients. **J Clin Periodontol**, v. 30, n. 3, p. 192-196, 2003.

ARWEILER, N. B.; BOEHNKE, N.; SCULEAN, A.; HELLWIG, E.; AUSCHILL, T. M. Differences in efficacy of two commercial 0.2% chlorhexidine mouthrinse solutions: a 4-day plaque re-growth study. **J Clin Periodontol**, v. 33, n. 5, p. 334-339, 2006.

ARWEILER, N. B.; DONOS, N.; NETUSCHIL, L.; REICH, E.; SCULEAN, A. Clinical and antibacterial effect of tea tree oil—a pilot study. **Clin Oral Investig**, v. 4, n. 2, p. 70-73, 2000.

ARWEILER, N. B.; NETUSCHIL, L.; REICH, E. Alcohol-free mouthrinse solutions to reduce supragingival plaque regrowth and vitality: A controlled clinical study. **J Clin Periodontol**, v. 28, n. 2, p. 168-174, 2001.

AXELSSON, P.; LINDHE, J. Effect of controlled oral hygiene procedures on caries and periodontal disease in adults: results after 6 years. **J Clin Periodontol**, v. 8, n. 3, p. 239-248, 1981.

AZIZI, A.; SHADEMAN, S.; REZAI, M.; RAHIMI, A.; LAWAF, S. Effect of photodynamic therapy with two photosensitizers on *Streptococcus mutans*: *In vitro* study. **Photodiagnosis Photodyn Ther**, v. 16, p. 66-71, 2016.

BACA, P.; CLAVERO, J.; BACA, A. P.; GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ, M. P.; BRAVO, M.; VALDERRAMA, M. J. Effect of chlorhexidine-thymol varnish on root caries in a geriatric population: a randomized double-blind clinical trial. **J Dent**, v. 37, n. 9, p. 679-685, 2009.

BAEHNI, P. C.; TAKEUCHI, Y. Anti-plaque agents in the prevention of biofilm-associated oral diseases. **Oral Dis**, v. 9, p. 23-29, 2003.

BAKER, K. Mouthrinses in the prevention and treatment of periodontal disease. **Curr Opin Periodont**, p. 89-96, 1993.

BARKVOLL, P.; RÖLLA, G. Triclosan protects the skin against dermatitis caused by sodium lauryl sulphate exposure. **J Clin Periodontol**, v. 21, n. 10, p. 717-719, 1994.

BARRINGTON, E. P.; NEVINS, M. Diagnosing periodontal diseases. **J Am Dent Assoc**, v. 121, n. 4, p. 460-464, 1990.

BASCONES MARTÍNEZ, A. Periodoncia: Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad periodontal. *In: Avances en Odontoestomatología*. 3 ed. Espanha: PROGRAF, SA. p. 41-45, 1989.

BAUROTH, K.; CHARLES, C. H.; MANKODI, S. M.; SIMMONS, K.; ZHAO, Q.; KUMAR, L. D. The efficacy of an essential oil antiseptic mouthrinse vs. dental floss in controlling interproximal gingivitis: a comparative study. **J Am Dent Assoc**, v. 134, n. 3, p. 359-365, 2003.

BEAUDOUIN, E.; KANNY, G.; MORISSET, M.; RENAUDIN, J. M.; MERTES, M.; LAXENAIRE, M. C.; ... MONERET-VAUTRIN, D. A. Immediate hypersensitivity to chlorhexidine: literature review. **Eur Ann Allergy Clin Immunol**, v. 36, n. 4, p. 123-126, 2004.

BINNEY, A. *et al.* A comparison of triclosan and stannous fluoride toothpastes for inhibition of plaque regrowth A crossover study designed to assess carry over. **J Clin Periodontol**, v. 24, n. 3, p. 166-170, 1997.

BJÖRN, A. L.; ANDERSSON, U.; OLSSON, A. Gingival recession in 15-year old pupils. ***Swed Dental J***, v. 5, n. 4, p. 141-146, 1981.

BOLANOWSKI, S. J.; GESCHIEDER, G. A.; SUTTON, S.V.W. Relationship between oral pain and ethanol concentration in mouthrinses. ***J Periodontal Res***, v. 30, p. 192–197, 1995.

BONESVOLL, P.; GJERMO, P. A comparison between chlorhexidine and some quaternary ammonium compounds with regard to retention, salivary concentration and plaque-inhibiting effect in the human mouth after mouth rinses. ***Arch Oral Biol***, v. 23, n. 4, p. 289-294, 1978.

BONESVOLL, P.; LÖKKEN, P.; RÖLLA, G. Influence of concentration, time, temperature and pH on the retention of chlorhexidine in the human oral cavity after mouth rinses. ***Arch Oral Biol***, v. 19, n. 11, p. 1025-1029, 1974a.

BONESVOLL, P.; LÖKKEN, P.; RÖLLA, G.; PAUS, P. N. Retention of chlorhexidine in the human oral cavity after mouth rinses. ***Arch Oral Biol***, v. 19, n. 3, p. 209-212, 1974b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **A Anvisa esclarece sobre as Soluções Tópicas com Clorexidina**. 2019. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/2658967/Clorexidina+-+Cosm%C3%A9tico+ou+Medicamento.pdf/5255cb84-0b7b-44fb-8404-3e0e046c9fe5>. Acesso em: 18 de março de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **RDC Nº107, DE 5 DE SETEMBRO DE 2016**. 2016. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2971718/RDC_107_2016_.pdf/0ce4bfd4-4e5c-4b71-89d9-ea7918b1069c. Acesso em: 6 de abril de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **RDC Nº 29, DE 1 DE JUNHO DE 2012**. 2012. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3285739/RDC_29_2012_.pdf/c74fbb1a-c98b-4899-81ae-7ad9e18d807e. Acesso em: 6 de abril de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **RDC Nº 07, DE 10 DE FEVEREIRO DE 2015**. 2015. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2867685/RDC_07_2015_.pdf/c2a1078c-46cf-4c4b-888a-092f3058a7c7. Acesso em: 6 de abril de 2019.

BRAYFIELD, A. (Ed.). **Martindale: the complete drug reference**. 39 ed. Londres:Pharmaceutical Press, p. 1777-1780, 2017.

BREX, M.; MACDONALD, L. L.; LEGARY, K.; CHEANG, M.; FORGAY, M. G. E. Long-term effects of Meridol® and chlorhexidine mouthrinses on plaque, gingivitis, staining, and bacterial vitality. **J Dent Res**, v. 72, n. 8, p. 1194-1197, 1993.

BRESLIN, P. A.; THARP, C. D. Reduction of saltiness and bitterness after a chlorhexidine rinse. **Chem Senses**, v. 26, n. 2, p. 105-116, 2001.

CANCRO, L. P.; FISCHMAN, S. L. The expected effect on oral health of dental plaque control through mechanical removal. **Periodontol 2000**, v. 8, n. 1, p. 60-74, 1995.

CANCRO, L. P.; PAULOVICH, D. B.; BOLTON, S.; PICOZZI, A. Dose response of chlorhexidine gluconate in a model in vivo plaque system. **J Dent Res**, v. 53, n. 3, p. 765-765, 1974.

CARRANZA, F. **Periodontología Clínica**, 3 ed, México: McGraw-Hill Interamericana. p. 25-32, 1996.

CARRANZA, F.; NEWMAN, G. **Periodontología Clínica**, 8 ed, México: McGraw-Hill Interamericana. p. 30-33, 1998.

CARVALHO, J.; NOVAK, M. J.; MOTA, L. F. Evaluation of the effect of subgingival placement of chlorhexidine chips as an adjunct to scaling and root planing. **J Periodontol**, v. 78, n. 6, p. 997-1001, 2007.

ÇAVUŞOĞLU, H. Evidenced based nursing in the management of oral mucositis: review. **Turkiye Klinikleri J Med Sci**, v. 27, n. 3, p. 398-406, 2007.

CHARLES, C. H.; MOSTLER, K. M.; BARTELS, L. L.; MANKODI, S. M. Comparative antiplaque and antigingivitis effectiveness of a chlorhexidine and an essential oil mouthrinse: 6-month clinical trial. **J Clin Periodontol**, v. 31, n. 10, p. 878-884, 2004.

CHRISTIE, P.; CLAFFEY, N.; RENVERT, S. The use of 0.2% chlorhexidine in the absence of a structured mechanical regimen of oral hygiene following the non-surgical treatment of periodontitis. **J Clin Periodontol**, v. 25, n. 1, p. 15-23, 1998.

CIANCIO, S. G. Antiseptics and antibiotics as chemotherapeutic agents for periodontitis management. **Compend Contin Educ Dent** (Jamesburg, NJ: 1995), v. 21, n. 1, p. 59-78, 2000.

- CLARKE, N. G.; HIRSCH, R. S. Personal risk factors for generalized periodontitis. **J Clin Periodontol**, v. 22, n. 2, p. 136-145, 1995.
- CLAVERO, J.; BACA, P.; JUNCO, P.; GONZÁLEZ, M. P. Effects of 0.2% chlorhexidine spray applied once or twice daily on plaque accumulation and gingival inflammation in a geriatric population. **J Clin Periodontol**, v. 30, n. 9, p. 773-777, 2003.
- CLAVERO, J.; BACA, P.; PALOMA GONZÁLEZ, M.; VALDERRAMA, M. J. Efficacy of chlorhexidine-thymol varnish (Cervitec®) against plaque accumulation and gingival inflammation in a geriatric population. **Gerodontology**, v. 23, n. 1, p. 43-47, 2006.
- CLAYDON, N. C. Current concepts in toothbrushing and interdental cleaning. **Periodontol 2000**, v. 48, n. 1, p. 10-22, 2008.
- COBB, C. M. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. **J Clin Periodontol**, v. 29 suppl. 2, p. 6-16, 2002.
- CORBIN, A.; PITTS, B.; PARKER, A.; STEWART, P. S. Antimicrobial penetration and efficacy in an in vitro oral biofilm model. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 55, n. 7, p. 3338-3344, 2011.
- COSYN, J.; WYN, I.; DE ROUCK, T.; SABZEVAR, M. M. A chlorhexidine varnish implemented treatment strategy for chronic periodontitis: short-term clinical observations. **J Clin Periodontol**, v. 32, n. 7, p. 750-756, 2005.
- COSYN, J.; WYN, I.; DE ROUCK, T.; SABZEVAR, M. M. Clinical benefits of subgingival chlorhexidine varnish application as an adjunct to same-day full-mouth root planing: a pilot study. **J Periodontol**, v. 77, n. 6, p. 1074-1079, 2006a.
- COSYN, J.; WYN, I.; DE ROUCK, T.; SABZEVAR, M. M. Long-term clinical effects of a chlorhexidine varnish implemented treatment strategy for chronic periodontitis. **J Periodontol**, v. 77, n. 3, p. 406-415, 2006b.
- COSYN, J.; WYN, I.; DE ROUCK, T.; SABZEVAR, M. M. Subgingival chlorhexidine varnish administration as an adjunct to same-day full-mouth root planing. I. Clinical observations. **J Periodontol**, v. 78, n. 3, p. 430-437, 2007.
- CUBELLS, A. B. et al. The effect of A Triclosan/copolymer/fluoride dentifrice on plaque formation and gingivitis: a six-month clinical study. **J Clin Dent**, v. 2, n. 3, p. 63-69, 1991.

DAHLÉN, G.; LINDHE, J.; SATO, K.; HANAMURA, H.; OKAMOTO, H. The effect of supragingival plaque control on the subgingival microbiota in subjects with periodontal disease. **J Clin Periodontol**, v. 19, n. 10, p. 802-809, 1992.

DARVEAU, R. P. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. **Nat Rev Microbiol**, v. 8, n. 7, p. 481–490, 2010.

DENTON, G. W. **Chlorhexidine**. In: Block, S.S. (ed). *Dis-infection, sterilization and preservative*. Philadelphia: Lea and Febiger, 4 ed., pp. 274-289, 1991.

DZINK, J. L.; SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D. The predominant cultivable microbiota of active and inactive lesions of destructive periodontal diseases. **J Clin Periodontol**, v. 15, n. 5, p. 316-323, 1988.

EBERHARD, J.; JEPSEN, S.; JERVÖE-STORM, P. M.; NEEDLEMAN, I.; WORTHINGTON, H. V. Full-mouth disinfection for the treatment of adult chronic periodontitis. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 1, CD004622, 2008.

ELEY, B. M. Antibacterial agents in the control of supragingival plaque-a review. **Br Dent J**, v. 186, n. 6, p. 286, 1999.

ELLINGSEN, J. E.; ERIKSEN, H. M.; RÖLLA, G. Extrinsic dental stain caused by stannous fluoride. **Scand J Dent Res**, v. 90, n. 1, p. 9-13, 1981.

EP 9 - Directorate for the Quality of Medicine and Health Care of the Council of Europe. **European Pharmacopoeia 9 ed**. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), p. 2037-2041, 2016.

EREN, M; AKYÜZ, C.; YALÇIN, B. Çocukluk çağı kanserlerinde kemoterapi ile ilişkili mukozit tedavisinde granülosit makrofaj koloni stimulan faktörün ağız bakımındaki yeri. **UHOD**, v. 2, p. 70-78, 2007.

EVIAN, C. I.; ROSENBERG, E. S.; LISTGARTEN, M. A. Bacterial variability within diseased periodontal sites. **J Periodontol**, v. 53, n. 10, p. 595-598, 1982.

FARKAS, E.; ZELKO, R.; TÖRÖK, G.; RÁCZ, I.; MARTON, S. Influence of chlorhexidine species on the liquid crystalline structure of vehicle. **Int J Pharm**, v. 213, n. 1-2, p. 1-5, 2001.

FAVERI, M.; GURSKY, L. C.; FERES, M.; SHIBLI, J. A.; SALVADOR, S. L.; DE FIGUEIREDO, L. C. Scaling and root planing and chlorhexidine mouthrinses in the treatment of chronic periodontitis: A randomized, placebo-controlled clinical trial. **J Clin Periodontol**, v. 33, n. 11, p. 819-828, 2006.

FDI COMMISSION. Mouthrinses and periodontal disease. *Int Dent J*, v. 52, n. 5, p. 346-352, 2002.

FERES, M.; GURSKY, L. C.; FAVERI, M.; TSUZUKI, C. O.; FIGUEIREDO, L. C. Clinical and microbiological benefits of strict supragingival plaque control as part of the active phase of periodontal therapy. *J Clin Periodontol*, v. 36, n. 10, p. 857-867, 2009.

FINE, D. H. Mouthrinses as adjuncts for plaque and gingivitis management. A status report for the American Journal of Dentistry. *J Clin Periodontol*, v. 1, n. 6, p. 259-263, 1988.

FINE, D. H.; FURGANG, D.; BARNETT, M. L. Comparative antimicrobial activities of antiseptic mouthrinses against isogenic planktonic and biofilm forms of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Clin Periodontol*, v. 28, n. 7, p. 697-700, 2001.

FINE, D. H.; LETIZIA, J.; MANDEL, I. D. The effect of rinsing with Listerine antiseptic on the properties of developing dental plaque. *J Clin Periodontol*, v. 12, n. 8, p. 660-666, 1985.

FIRATLI, E.; UNAL, T.; ONAN, U.; SANDALLI, P. Antioxidative activities of some chemotherapeutics. A possible mechanism in reducing gingival inflammation. *J Clin Periodontol*, v. 21, n. 10, p. 680-683, 1994.

FISCHMAN, S. L. A clinician's perspective on antimicrobial mouthrinses. *J Am Dent Assoc*, v. 125, n. 8, p. 20S-22S, 1994.

FLEMMIG, T. F.; NEWMAN, M. G.; DOHERTY, F. M.; GROSSMAN, E.; MECKEL, A. H.; BAKDASH, M. B. Supragingival irrigation with 0.06% chlorhexidine in naturally occurring gingivitis I. 6 month clinical observations. *J Periodontol*, v. 61, n. 2, p. 112-117, 1990.

FLÖTRA, L.; GJERMO, P.; RÖLLA, G.; WAERHAUG, J. A 4-month study on the effect of chlorhexidine mouth washes on 50 soldiers. *Scand J Dent Res*, v. 80, n. 1, p. 10-17, 1972.

FLÖTRA, L.; GJERMO, P.; RÖLLA, G.; WAERHAUG, J. Side effects of chlorhexidine mouth washes. *Scand J Dent Res*, v. 79, p. 119-125, 1971.

FOOTE, R.L.; LOPRINZI, C.L.; FRANK, A.R.; O'FALLON, J.R.; GULAVITA, S.; TWEFIK, H.H.; *et al.* Randomized trial of a chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation-induced mucositis. *J Clin Oncol*, v. 12, n. 12, p. 2630-2633, 1994.

FOULKES, D. M. Some toxicological observations on chlorhexidine. **J Periodontal Res**, v. 12, p. 55-60, 1973.

FRANCETTI, L.; FABBRO, DEL M.; BASSO, M.; TESTORI, T.; TASCHIERI, S.; WEINSTEIN, R. Chlorhexidine spray versus mouthwash in the control of dental plaque after implant surgery. **J Clin Periodontol**, v. 31, p. 857–862, 2004.

FRANCIS, J. R.; ADDY, M.; HUNTER, B. A Comparison of Three Delivery Methods of Chlorhexidine in Handicapped Children: II. Parent and House-Parent Preferences. **J Periodontol**, v. 58, n. 7, p. 456-459, 1987a.

FRANCIS, J. R.; HUNTER, B.; ADDY, M. A comparison of three delivery methods of chlorhexidine in handicapped children: I. Effects on plaque, gingivitis, and toothstaining. **J Periodontol**, v. 58, n. 7, p. 451-455, 1987b.

FRANSSON, C.; MOONEY, J.; KINANE, D. F.; BERGLUNDH, T. Differences in the inflammatory response in young and old human subjects during the course of experimental gingivitis. **J Clin Periodontol**, v. 26, n. 7, p. 453-460, 1999.

FRENCH, J.R.P. **Experiments in field settings**. In: Festinger L., Katz D. (ed.). Research methods in the behavioral sciences. Holt, Rinehart & Winston: New York, 1953.

FURUICHI, Y.; ROSLING, B.; VOLPE, A. R.; LINDHE, J. The effect of a triclosan/copolymer dentifrice on healing after non-surgical treatment of recurrent periodontitis. **J Clin Periodontol**, v. 26, n. 2, p. 63-66, 1999.

GAFFAR, A. et al. Antiplaque effects of dentifrices containing triclosan/copolymer/NaF system versus triclosan dentifrices without the copolymer. **Am J Dent**, v. 3, p. S7-S14, 1990.

GAFFAR, A.; SCHERL, D.; AFFLITTO, J.; COLEMAN, E. J. The effect of triclosan on mediators of gingival inflammation. **J Clin Periodontol**, v. 22, n. 6, p. 480-484, 1995.

GARCIA-GODOY, F. Triclosan/copolymer dentifrices: A new technology for the control of plaque and gingivitis. **Am J Dent**, v. 2, p. 183, 1989.

GIERTSEN, E.; SCHEIE, A. A.; RÖLLA, G. Inhibition of plaque formation and plaque acidogenicity by zinc and chlorhexidine combinations. **J Dent Res**, v. 96, n. 6, p. 541-550, 1988.

GILBERT, R. J.; WILLIAMS, P. E. The oral retention and antiplaque efficacy of triclosan in human volunteers. **Br J Clin Pharmacol**, v. 23, n. 5, p. 579-583, 1987.

GILLETTE, W. B.; VAN HOUSE, R. L. Ill effects of improper oral hygiene procedures. **J Am Dent Assoc**, v. 101, n. 3, p. 476-481, 1980.

GJERMO, P.; BONESVOLL, P.; RÖLLA, G. Relationship between plaque-inhibiting effect and retention of chlorhexidine in the human oral cavity. **Arch Oral Biol**, v. 19, n. 11, p. 1031-1034, 1974.

GOMES, S.C.; PICCININ, F.B.; SUSIN, C.; OPPERMAN, R.V.; MARCANTONIO, R.A.C. Effect of Supragingival Plaque Control in Smokers and Never-Smokers: 6-Month Evaluation of Patients With Periodontitis. **J Periodontol**, v. 78, n. 8, p. 1515-1521, 2007.

GORDON, J. M.; LAMSTER, I. B.; SEIGER, M. C. Efficacy of Listerine antiseptic in inhibiting the development of plaque and gingivitis. **J Clin Periodontol**, v. 12, n. 8, p. 697-704, 1985.

GREENE, J. C.; LOUIE, R.; WYCOFF, S. J. Preventive dentistry: II. Periodontal diseases, malocclusion, trauma, and oral cancer. **JAMA**, v. 263, n. 3, p. 421-425, 1990.

GREENWELL, H.; BISSADA, N. F. Emerging concepts in periodontal therapy. **Drugs**, v. 62, n. 18, p. 2581-2587, 2002.

GROSSMAN, E. et al. A clinical comparison of antibacterial mouthrinses. **J Periodontol**, v. 60, n. 8, p. 435-440, 1989.

GROSSMAN, E. et al. Six-month study of the effects of a chlorhexidine mouthrinse on gingivitis in adults. **J Periodont Res**, v. 21, p. 33-43, 1986.

GROSSMAN, E.; MECKEL, A. H.; ISAACS, R. L.; FERRETTI, G. A.; STURZENBERGER, O. P.; BOLLMER, B. W.; ... MANHART, M. D. A clinical comparison of antibacterial mouthrinses: effects of chlorhexidine, phenolics, and sanguinarine on dental plaque and gingivitis. **J Periodontol**, v. 60, n. 8, p. 435-440, 1989.

GUGGENHEIM, B.; MEIER, A. In-vitro effect of Chlorhexidine mouth rinses on polyspecies biofilms. **Schweiz Monatsschr Zahnmed**, v. 121, n. 5, p. 432, 2011.

GUNSOLLEY, J. C. A meta-analysis of six-month studies of antiplaque and antigingivitis agents. **J Am Dent Assoc**, v. 137, n. 12, p. 1649-1657, 2006.

GUNSOLLEY, J. C. Clinical efficacy of antimicrobial mouthrinses. **J Dent**, v. 38, p. S6-S10, 2010.

GUPTA, R.; PANDIT, N.; AGGARWAL, S.; VERMA, A. Comparative evaluation of subgingivally delivered 10% doxycycline hyclate and xanthan-based chlorhexidine gels in the treatment of chronic periodontitis. **J Contemp Dent Pract**, v. 9, n. 7, p. 25-32, 2008.

HAFFAJEE, A. D.; SOCRANSKY, S. S. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. **Periodontol 2000**, v. 5, n. 1, p. 78-111, 1994.

HAFFAJEE, A. D.; SOCRANSKY, S. S. Microbiology and immunology of periodontal disease. **Periodontol 2000**, v. 5, p. 78-111, 1994.

HALLMON, W. W.; REES, T. D. Local anti-infective therapy: mechanical and physical approaches. A systematic review. **Ann Periodontol**, v. 8, n. 1, p. 99-114, 2003.

HELMS, J. A.; DELLA-FERA, M. A.; MOTT, A. E.; FRANK, M. E. Effects of chlorhexidine on human taste perception. **Arch Oral Biol**, v. 40, p. 913-920, 1995.

HERRERA, D.; SERRANO, J. Controle Químico do Biofilme Dental e Oral. In: Lang, N. P.; Lindhe, J. (tradução Maria Cristina Motta Schimmelpfeng) **Tratado de periodontia clínica e implantologia oral**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. p. 661-679.

HINRICHIS, J. E.; KOTSAKIS, G. Classificação das Doenças e Condições que Afetam o Periodonto. In: **Carranza, periodontia clínica**. Michael G. Newman, Henry H. Takei, Perry R. Klokkevold (eds). Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. p. 44

HIOE, K. P. K. J.; VAN DER WEIJDEN, G. A. The effectiveness of self-performed mechanical plaque control with triclosan containing dentifrices. **Int J Dent Hyg**, v. 3, n. 4, p. 192-204, 2005.

HOSSAINIAN, N.; SLOT, D. E.; AFENNICH, F.; VAN DER WEIJDEN, G. A. The effects of hydrogen peroxide mouthwashes on the prevention of plaque and gingival inflammation: a systematic review. **Int J Dent Hyg**, v. 9, n. 3, p. 171-181, 2011.

HUGO, W. B.; LONGWORTH, A. R. Cytological aspects of the mode of action of chlorhexidine diacetate. **J Pharm Pharmacol**, v. 17, n. 1, p. 28-32, 1965.

HUGO, W. B.; LONGWORTH, A. R. Some aspects of the mode of action of chlorhexidine. **J Pharm Pharmacol**, v. 16, n. 10, p. 655-662, 1964.

HUGO, W. B.; LONGWORTH, A. R. The effect of chlorhexidine on the electrophoretic mobility, cytoplasmic constituents, dehydrogenase activity and cell

walls of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. **J Pharm Pharmacol**, v. 18, n. 9, p. 569-578, 1966.

HUGOSON, A.; KOCH, G. Oral health in 1000 individuals aged 3-70 years in the community of Jönköping, Sweden. **Swed Dent J**, v. 3, p. 69-87, 1979.

JARDIM JÚNIOR, E.G. *et al.* Eficácia do Listerine sobre a placa: seu efeito associado à remoção mecânica de placa sobre a prevalência de periodontopatógenos *in vivo*. **RGO**, v. 46, n.2, p.70-78, 1998.

JARDIM, J. J.; ALVES, L. S.; MALTZ, M. The history and global market of oral home-care products. **Braz Oral Res**, v. 23, n. 1, p.17-22, 2009.

JEFFCOAT, M. K.; BRAY, K. S.; CIANCIO, S. G.; DENTINO, A. R.; FINE, D. H.; GORDON, J. M.; ... OFFENBACHER, S. Adjunctive use of a subgingival controlled-release chlorhexidine chip reduces probing depth and improves attachment level compared with scaling and root planing alone. **J Periodontol**, v. 69, n. 9, p. 989-997, 1998.

JEFFCOAT, M. K.; PALCANIS, K. G.; WEATHERFORD, T. W.; REESE, M.; GEURS, N. C.; FLASHNER, M. Use of a biodegradable chlorhexidine chip in the treatment of adult periodontitis: clinical and radiographic findings. **J Periodontol**, v. 71, n. 2, p. 256-262, 2000.

JENKINS, S.; ADDY, M.; NEWCOMBE, R. Comparison of two commercially available chlorhexidine mouthrinses: II. Effects on plaque reformation, gingivitis, and tooth staining. **Clin Prev Dent**, v. 11, n. 6, p. 12-16, 1989.

JENKINS, S.; ADDY, M.; NEWCOMBE, R. Toothpastes containing 0.3% and 0.5% triclosan. I. Effects on 4-day plaque regrowth. **Am J Dent**, v. 2, p. 211-214, 1989.

JENKINS, S.; ADDY, M.; NEWCOMBE, R. Triclosan and sodium lauryl sulphate mouthwashes: (I). Effects on salivary bacterial counts. **J Clin Periodontol**, v. 18, n. 2, p. 140-144, 1991.

JENKINS, S.; ADDY, M.; WADE, W. The mechanism of action of chlorhexidine: a study of plaque growth on enamel inserts *in vivo*. **J Clin Periodontol**, v. 15, n. 7, p. 415-424, 1988.

JONES, C. L.; SAXTON, C. A.; RITCHIE, J. A. Microbiological and clinical effects of a dentifrice containing zinc citrate and Triclosan in the human experimental gingivitis model. **J Clin Periodontol**, v. 17, n. 8, p. 570-574, 1990.

JONES, D. S.; MCGOVERN, J. G.; WOOLFSON, A. D.; GORMAN, S. P. The effects of hexetidine (Oraldene™) on the adherence of *Candida albicans* to human buccal epithelial cells in vitro and ex vivo and on in vitro morphogenesis. **Pharm Res**, v. 14, n. 12, p. 1765-1771, 1997.

KACHLANY, S. C.; BABCOCK, H. **Infectious diseases of the mouth**. Nova Iorque: Infobase Publishing, p. 40- 46, 2007.

KALAGA, A.; ADDY, M.; HUNTER, B. Comparison of chlorhexidine delivery by mouthwash and spray on plaque accumulation. **J Periodontol**, v. 60, n. 3, p. 127-130, 1989a.

KALAGA, A.; ADDY, M.; HUNTER, B. The use of 0.2% chlorhexidine spray as an adjunct to oral hygiene and gingival health in physically and mentally handicapped adults. **J Periodontol**, v. 60, n. 7, p. 381-385, 1989b.

KAUFMAN, A. Y.; TAL, H.; PERLMUTTER, S.; SHWARTZ, M. M. Reduction of dental plaque formation by chlorhexidine dihydrochloride lozenges. **J Periodontal Res**, v. 24, n. 1, p. 59-62, 1989.

KIESER, J. B. Nonsurgical periodontal therapy. *In: Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology*. London: Quintessence Publishing Co., Ltd., 1994. p. 131-158.

KINANE, D. F.; MARK BARTOLD, P. Clinical relevance of the host responses of periodontitis. **Periodontol 2000**, v. 43, n. 1, p. 278-293, 2007.

KJAERHEIM, V.; SKAARE, A.; BARKVOLL, P.; RÖLLA, G. Antiplaque, antibacterial, and anti-inflammatory properties of triclosan mouthrinses in combination with zinc citrate or polyvinylmethylether maleic acid (PVM-MA) copolymer. **Eur J Oral Sci**, v. 104, n. 5-6, p. 529-534, 1996.

KJAERHEIM, V.; WAALER, S. M. Experiments with triclosan-containing mouthrinses: dose response-and an attempt to locate the receptor site(s) of triclosan in the mouth. **Adv Dent Res**, v. 8, n. 2, p. 302-306, 1994.

KOLAH, J.; SOOLARI, A.; GHALAYANI, P.; VARSHOSAZ, J.; FAZILATY, M. Newly formulated chlorhexidine gluconate chewing gum that gives both anti-plaque effectiveness and an acceptable taste: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. **J Int Acad Periodontol**, v. 10, n. 2, p. 38-44, 2008.

- KORNMAN, K. S. Antimicrobial agents. *In*: Loe, H; Kleinman, D. V. (eds). **Dental plaque control measures and oral hygiene practices**, Oxford: IRL Press p. 121-142, 1986.
- KRAMER, A.; ASSADIAN, O.; KOBURGER-JANSSEN, T. Antimicrobial efficacy of the combination of chlorhexidine digluconate and dexpantenol. **GMS Hyg Infect Control**, v. 11, n. 1, p. 1-6, 2016.
- LAMSTER, I. B. The effect of Listerine® antiseptic on reduction of existing plaque and gingivitis. **Clin Prev Dent**, v. 5, p. 12-16, 1983.
- LANG, N. P.; BRECX, M. C. Chlorhexidine digluconate – an agent for chemical plaque control and prevention of gingival inflammation. **J Periodontal Res**, v. 21, p. 74-89, 1986.
- LANG, N. P.; CUMMING, B. R.; LÖE, H. Toothbrushing frequency as it relates to plaque development and gingival health. **J Periodontol**, v. 44, n. 7, p. 396-405, 1973.
- LANG, N. P.; GUMMING, B. R.; LÖE, H. A. Oral hygiene and gingival health in Danish dental students and faculty. **Community Dent Oral Epidemiol**, v. 5, p. 237-242, 1977.
- LANG, N. P.; HASE, J. C.; GRASSI, M.; HÄMMERLE, C. H. F.; WEIGEL, C.; KELTY, E.; FRUTIG, F. Plaque formation and gingivitis after supervised mouthrinsing with 0.2% delmopinol hydrochloride, 0.2% chlorhexidine digluconate and placebo for 6 months. **Oral Dis**, v. 4, n. 2, p. 105-113, 1998.
- LANG, N. P.; NEWMAN, H. N. Consensus report of session II. *In*: Lang, N.P. & Newman, H. N. **Proceedings of the 2nd European Workshop on Periodontology, Chemicals in Periodontics**. London: Quintessence. 1997. p. 192-195.
- LANG, N. P.; SCHÄTZLE, M. A.; LÖE, H. Gingivitis as a risk factor in periodontal disease. **J Clin Periodontol**, v. 36, p. 3-8, 2009.
- LANG, N. P.; TAN, W. C.; KRÄHENMANN, M. A.; ZWAHLEN, M. A systematic review of the effects of full-mouth debridement with and without antiseptics in patients with chronic periodontitis. **J Clin Periodontol**, v. 35, p. 8-21, 2008.
- LANG, N.P. et al. Bleeding on probing as it relates to probing pressure and gingival health. **J Clin Periodontol**, Copenhagen, v. 18, no. 4, p. 257-261, Apr. 1991.

LASPISA, S.; SINGH, S.; DEASY, M. Efficacy of Listerine as a post-surgical antimicrobial rinse. **Am J Dent**, v. 7, n. 1, p. 5, 1994.

LIE, T.; ENERSEN, M. Effects of chlorhexidine gel in a group of maintenance care patients with poor oral hygiene. **J Periodontol**, v. 57, n. 6, p. 364-369, 1986.

LIN, G. H. Y.; VOSS, K. A.; DAVIDSON, T. Jeffery. Acute inhalation toxicity of cetylpyridinium chloride. **Food Chem Toxicol**, v. 29, n. 12, p. 851-854, 1991.

LINDHE, J. Gingivitis. General discussion. **J Clin Periodontol**, v. 13, p. 395, 1986.

LINDHE, J. **Periodontología Clínica**. 2 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1992.

LOBENE, R. R.; KASHKET, S.; SOPARKAR, P. The effect of cetylpridinium chloride on human plaque bacteria and gingivitis. **Pharmacol Ther Dent**, v. 4, p. 33-47, 1979.

LÖE, H. Oral hygiene in the prevention of caries and periodontal disease. **Int Dent J**, v. 50, n. 3, p. 129-139, 2000.

LÖE, H. Progression of natural untreated periodontal disease in man. **Borderland Between Caries and Periodontal Disease**, 3^a ed. Geneve: Medecin et Hygiene, 1986.

LÖE, H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems. **J Periodontol**, v. 38, n. 6 Part II, p. 610-616, 1967.

LÖE, H.; LISTGARTEN, M. A.; TERRANOVA, V. P. The gingiva: Structure and function. In: **Contemporary periodontics**. St. Louis: CV Mosby, p. 3-32, 1990.

LÖE, H.; SCHIÖTT, C. R. The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. **J Periodontal Res**, v. 5, n. 2, p. 79-83, 1970.

LÖE, H.; SCHIÖTT, C. R.; GLAVIND, L.; KARRING, T. Two years oral use of chlorhexidine in man. **J Periodontal Res**, v. 11, p. 135-144, 1976.

LÖE, H.; SCHIÖTT, C. R.; KARRING, G.; KARRING, T. Two years oral use of chlorhexidine in man. I. General design and clinical effects. **J Periodontal Res**, v. 11, n. 3, p. 135-144, 1976.

LÖE, H.; THEILADE, E.; JENSEN, B.S. Experimental gingivitis in man. **J Periodontol**, v. 36, n. 3, p. 177-187, 1965.

LOESCHE, W. J. Chemotherapy of dental plaque infections. **Oral Sci Rev**, v. 9, p. 65-107, 1976.

LOUREIRO, C. C. S. *et al.* Efeitos adversos dos medicamentos tópicos e sistêmicos na mucosa bucal. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v.70, n.1, p.106-111, 2004.

LYMAN, F. L.; FURIA, T. Toxicology of 2, 4, 4'-trichloro-2'-hydroxy-diphenyl ether. **Ind Med**, v. 38, p. 610-616, 1969.

MANHART, M.D. *et al.* Efficacy of chlorhexidine digluconate in comparison to phenolic and a plant alkaloid compound. **J Dent Res**, v. 67, p. 184, 1988.

MANKODI, S.; BAUROTH, K.; WITT, J. J.; BSOUL, S.; HE, T.; GIBB, R.; ... HAMILTON, A. A 6-month clinical trial to study the effects of a cetylpyridinium chloride mouthrinse on gingivitis and plaque. **Am J Dent**, v. 18, n. Spec, 2005.

MANZANO MOISÉS, A. **La Placa Bacteriana: su Papel en la Formación del Cálculo y en la Etiología de la Caries y Enfermedad Periodontal.** Venezuela: Maracaibo, v. 72, 1984.

MARCHETTI, E.; CASALENA, F.; CAPESTRO, A.; TECCO, S.; MATTEI, A.; MARZO, G. Efficacy of two mouthwashes on-day supragingival plaque regrowth: a randomized crossover clinical trial. **Int J Dent Hyg**, v. 15, n. 1, p. 73-80, 2017.

MARGARONE, J. E.; THINES, T. J.; DRINNAN, A. J.; CIANCIO, S. G. The effects of alcohol and cetylpyridinium chloride on the buccal mucosa of the hamster. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 42, n. 2, p. 111-113, 1984.

MARINHO, B.V.S.; ARAÚJO, A.C.S. Uso dos enxaguatório bucais sobre a gengivite e biofilme dental. **Int J Dent**, v. 6, n. 4, p.124-131, 2007.

MARINONE, M. G.; SAVOLDI, E. Chlorhexidine and taste. Influence of mouthwashes concentration and of rinsing time. **Minerva Stomatol**, v. 49, n. 5, p. 221-226, 2000.

MENEGON, R.F. **Estudo biológico e desenvolvimento de formulação do sal tetrapalmitato de clorexidina para uso em doenças bucais.** 2009. 96 f. Tese (Doutorado). Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, 2009.

MENEGON, R.F. **Latenciação de clorexidina para uso potencial em periodontites.** 2005. 140 f. Dissertação (Mestrado). Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, 2005.

MENEGON, R.F.; BLAU, L.; JANZANTTI, N.T.; PIZZOLITTO, A.C.; CORRÊA, M.A.; MONTEIRO, M.; CHUNG, M.C. A nonstaining and tasteless hydrophobic salt of chlorhexidine. **J Pharm Sci**, v. 100, n. 8, p. 3130-3138, 2011.

MENGHINI, P.; SAPELLI, P. L. Use of hexetidine as an oral cavity antiseptic. ***Minerva Stomatol***, v. 29, n. 3, p. 159-162, 1980.

MERIANOS, J. J. Quaternary ammonium antimicrobial compounds. In: Block, S.S. (ed) **Disinfection, sterilization, and preservation**, 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger Co., 1991: 225-255.

MILLER, J. T.; SHANNON, I. L.; KILGORE, W. G.; BOOKMAN, J. E. Use of a Water-Free Stannous Fluoride-Containing Gel in the Control of Dental Hypersensitivity. ***J Periodontol***, v. 40, n. 8, p. 490-491, 1969.

MOMBELLI, A.; HERRERA, D. Antibióticos na Terapia Periodontal. In: Lang, N. P.; Lindhe, J. (tradução Maria Cristina Motta Schimmelpfeng) **Tratado de periodontia clínica e implantologia oral**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. p. 817-820.

MORAN, J. A clinical trial to assess the efficacy of sanguinarine mouthrinse (Corsodyl). ***J Clin Periodontol***, v. 15, p. 612-616, 1988.

MÜHLEMANN, H. R. Chlorhexidine, Vantocil, Fluorophene and antimycotic agents in an animal caries test. ***Helv Odontol Acta***, v. 17, n. 2, p. 99-103, 1973.

NELSON, J. W.; LYSTER, S. C. The toxicity of myristyl-gamma-picolinium chloride. ***J Am Pharm Assoc***, v. 35 (Science Edition), n. 3, p. 89-94, 1946.

NETUSCHIL, L.; WEIGER, R.; PREISLER, R.; BRECX, M. Plaque bacteria counts and vitality during chlorhexidine, meridol and listerine mouthrinses. ***Eur J Oral Sci***, v. 103, n. 6, p. 355-361, 1995.

NEVILLE, B. W. *et al.* Periodontal Diseases. In: **Oral and maxillofacial pathology**, 4 ed. Canada: Elsevier Health Sciences, p. 140-141, 2016.

NOGUEIRA-FILHO, G. R.; TOLEDO, S.; CURY, J. A. Effect of 3 dentifrices containing triclosan and various additives: an experimental gingivitis study. ***J Clin Periodontol***, v. 27, n. 7, p. 494-498, 2000.

NOVAK, K. F.; TAKEI, H. H. Determinação do Prognóstico. In: **Carranza, periodontia clínica**. Michael G. Newman, Henry H. Takei, Perry R. Klokkevold (Eds). Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. p. 374-379.

OECD (ORGANIZATION FOR ECONOMIC COOPERATION AND DEVELOPMENT). **Health at a glance 2013: OECD indicators**. OECD publishing, 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1787/health_glance-2013-en. Acesso em: 6 de abril de 2019.

O'NEIL, M. J. (ed.). **The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals**. 15 ed. NJ: RSC Publishing, p. 371, 2013.

OTTEN, M. P.; BUSSCHER, H. J.; VAN DER MEI, H. C.; VAN HOOOGMOED, C. G.; ABBAS, F. Acute and substantive action of antimicrobial toothpastes and mouthrinses on oral biofilm in vitro. **Eur J Oral Sci**, v. 119, n. 2, p. 151-155, 2011.

OUHAYOUN, J.-P. Penetrating the plaque biofilm: impact of essential oil mouthwash. **J Clin Periodontol**, v. 30, p. 10-12, 2003.

OVERHOLSER, C. D.; MEILLER, T. F.; DEPAOLA, L. G.; MINAH, G. E.; NIEHAUS, C. Comparative effects of 2 mouthrinses on the development of supragingival dental plaque and gingivitis. **J Clin Periodontol**, v. 17, n. 8, p. 575-579, 1990.

PAGE, R. C.; SCHROEDER, H. E. Current status of the host response in chronic marginal periodontitis. **J Periodontol**, v. 52, n. 9, p. 477-491, 1981.

PALOMO, F. *et al.* The effect of three commercially available dentifrices containing triclosan on supragingival plaque formation and gingivitis: a six month clinical study. **Int Dent J**, v. 44, n. 1 Suppl 1, p. 75-81, 1994.

PAN, P. H.; FINNEGAN, M. B.; STURDIVANT, L.; BARNETT, M. L. Comparative antimicrobial activity of an essential oil and an amine fluoride/stannous fluoride mouthrinse in vitro. **J Clin Periodontol**, v. 26, n. 7, p. 474-476, 1999.

PAN, P.; BARNETT, M. L.; COELHO, J.; BROGDON, C.; FINNEGAN, M. B. Determination of the *in situ* bactericidal activity of an essential oil mouthrinse using a vital stain method. **J Clin Periodontol**, v. 27, n. 4, p. 256-261, 2000.

PANNUTI, C. M.; SARAIVA, M. C.; FERRARO, A.; FALSI, D.; CAI, S.; LOTUFO, R. F. M. Efficacy of a 0.5% chlorhexidine gel on the control of gingivitis in Brazilian mentally handicapped patients. **J Clin Periodontol**, v. 30, n. 6, p. 573-576, 2003.

PAOLANTONIO, M.; D'ANGELO, M.; GRASSI, R. F.; PERINETTI, G.; PICCOLOMINI, R.; PIZZO, G.; ... GUIDA, L. Clinical and microbiologic effects of subgingival controlled-release delivery of chlorhexidine chip in the treatment of periodontitis: a multicenter study. **J Periodontol**, v. 79, n. 2, p. 271-282, 2008.

PAOLANTONIO, M.; D'ERCOLE, S.; PILLONI, A.; D'ARCHIVIO, D.; LISANTI, L.; GRAZIANI, F.; ... PERFETTI, G. Clinical, microbiologic, and biochemical effects of subgingival administration of a Xanthan-based chlorhexidine gel in the treatment of

periodontitis: a randomized multicenter trial. **J Periodontol**, v. 80, n. 9, p. 1479-1492, 2009.

PARASKEVAS, S.; VAN DER WEIJDEN, G. A. A review of the effects of stannous fluoride on gingivitis. **J Clin Periodontol**, v. 33, n. 1, p. 1-13, 2006.

PETERSEN, P.E.; BOURGEOIS, D.; OGAWA, H.; ESTUPINAN-DAY, S.; NDIAYE, C. The global burden of oral diseases and risks to oral health. **Bull World Health Organ**, v. 83, n. 9, p. 661-669, 2005.

PIHLSTROM, B. L.; MICHALOWICZ, B. S.; JOHNSON, N. W. Periodontal diseases. **Lancet**, v. 366, n. 9499, p. 1809-1820, 2005.

PITCHER, G. R.; NEWMAN, H. N.; STRAHAN, J. D. Access to subgingival plaque by disclosing agents using mouthrinsing and direct irrigation. **J Clin Periodontol**, v. 7, n. 4, p. 300-308, 1980.

POLSON, A.M.; GREENSTEIN, G.; CATON, J. Relationships between epithelium and connective tissue in inflamed gingiva. **J Periodontol**, Chicago, v. 52, no. 12, p.743-746, Dec. 1981.

QUIRYNEN, M.; MARECHAL, M.; VAN STEENBERGHE, D. Comparative antiplaque activity of sanguinarine and chlorhexidine in man. **J Clin Periodontol**, v. 17, n. 4, p. 223-227, 1990.

RAHMAN, B.; ALKAWAS, S.; AL ZUBAIDI, E. A.; ADEL, O. I.; HAWAS, N. Comparative antiplaque and antigingivitis effectiveness of tea tree oil mouthwash and a cetylpyridinium chloride mouthwash: A randomized controlled crossover study. **Contemp Clin Dent**, v. 5, n. 4, p. 466, 2014.

RAMBERG, P. *et al.* The effect of triclosan on developing gingivitis. **J Clin Periodontol**, v. 22, n. 6, p. 442-448, 1995.

RAMBERG, P.; LINDHE, J.; DAHLEN, G.; VOLPE, A. R. The influence of gingival inflammation on de novo plaque formation. **J Clin Periodontol**, v. 21, n. 1, p. 51-56, 1994.

REGÖS, J.; HITZ, H. R. Investigations on the mode of action of triclosan, a broad-spectrum antimicrobial agent. **Zentbl Bakt Hyg I Abt Orig a**, v. 226, p. 390-401, 1974.

- REVELLE, L. K.; DOUB, W. H.; WILSON, R. T.; HARRIS, M. H.; HUTTER, A. M. Identification and isolation of chlorhexidine digluconate impurities. **Pharm Res**, v. 10, p. 1777-1784, 1993.
- RICHARDS, R. M.; XING, J. Z.; MACKAY, K. M. Excipient interaction with cetylpyridinium chloride activity in tablet based lozenges. **Pharm Res**, v. 13, n. 8, p. 1258-1264, 1996.
- ROBERTS, W. R.; ADDY, M. Comparison of the *in vivo* and *in vitro* antibacterial properties of antiseptic mouthrinses containing chlorhexidine, alexidine, cetyl pyridinium chloride and hexetidine: relevance to mode of action. **J Clin Periodontol**, v. 8, n. 4, p. 295-310, 1981.
- RÖLLA, G.; ELLINGSEN, J. E. Clinical effects and possible mechanisms of action of stannous fluoride. **Int Dent J**, v. 44, n. 1 Suppl 1, p. 99-105, 1994.
- RÖLLA, G.; MELSEN, B. On the mechanism of the plaque inhibition by chlorhexidine. **J Dental Res**, v. 54, n. 2 suppl, p. 57-62, 1975.
- ROWSHANI, B.; TIMMERMAN, M. F.; VAN DER VELDEN, U. Plaque development in relation to the periodontal condition and bacterial load of the saliva. **J Clin Periodontol**, v. 31, n. 3, p. 214-218, 2004.
- RULE, K. L.; EBBETT, V. R.; VIKESLAND, P. J. Formation of chloroform and chlorinated organics by free-chlorine-mediated oxidation of triclosan. **Environ Sci Technol**, v. 39, n. 9, p. 3176-3185, 2005.
- SAHRMANN, P.; PUHAN, M. A.; ATTIN, T.; SCHMIDLIN, P. R. Systematic review on the effect of rinsing with povidone-iodine during nonsurgical periodontal therapy. **J Periodontal Res**, v. 45, n. 2, p. 153-164, 2010.
- SAKELLARI, D.; IOANNIDIS, I.; ANTONIADOU, M.; SLINI, T.; KONSTANTINIDIS, A. Clinical and microbiological effects of adjunctive, locally delivered chlorhexidine on patients with chronic periodontitis. **J Int Acad Periodontol**, v. 12, n. 1, p. 20-26, 2010.
- SALGADO, A.D.Y. *et al.* Antiplaque and antigingivitis effects of a gel containing *Punica granatum* Linn extract: a double-blind clinical study in humans. **J Appl Oral Sci**, v.14, n.3, p.162-166, 2006.
- SAMUELS, N.; GRBIC, J. T.; SAFFER, A. J.; WEXLER, I. D.; WILLIAMS, R. C. Effect of an herbal mouth rinse in preventing periodontal inflammation in an experimental

gingivitis model: a pilot study. **Compend Contin Educ Dent**, v. 33, n. 3, p. 204-6, 2012.

SANTOS, G.O.D.; MILANESI, F.C.; GREGGIANIN, B.F.; FERNANDES, M.I.; OPPERMAN, R.V.; WEIDLICH, P. Chlorhexidine with or without alcohol against biofilm formation: efficacy, adverse events and taste preference. **Braz Oral Res**, v. 31, 2017.

SANZ, M.; NEWMAN, M. G.; ANDERSON, L.; MATOSKA, W.; OTOMO-CORGEL, J.; SALTINI, C. Clinical enhancement of post-periodontal surgical therapy by a 0.12% chlorhexidine gluconate mouthrinse. **J Periodontol**, v. 60, n. 10, p. 570-576, 1989.

SAXTON, C. A. The Effects of a Dentifrice Containing Zinc Citrate and 2, 4, 4'-Trichloro-2'-Hydroxydiphenyl Ether. **J Periodontol**, v. 57, n. 9, p. 555-561, 1986.

SAXTON, C. A.; VAN DER OUDERAA, F. J. G. The effect of a dentifrice containing zinc citrate and triclosan on developing gingivitis. **J Periodont Res**, v. 24, n. 1, p. 75-80, 1989.

SCHEI, O.; WAERHAUG, J.; LOVDAL, A.; ARNO, A. Alveolar bone loss as related to oral hygiene and age. **J Periodont**, v. 30, n. 1, p. 7-16, 1959.

SCHERER, W.; GULTZ, J.; LEE, S. S.; KAIM, J. The ability of an herbal mouthrinse to reduce gingival bleeding. **J Clin Dent**, v. 9, n. 4, p. 97-100, 1998.

SCHIÖTT, C. R.; BRINER, W. W.; LÖE, H. Two year oral use of chlorhexidine in man: II. The effect on the salivary bacterial flora. **J Periodontal Res**, v. 11, n. 3, p. 145-152, 1976.

SCHIÖTT, C. R.; LÖE, H.; JENSEN, S. B.; KILIAN, M.; DAVIES, R. M.; GLAVIND, K. The effect of chlorhexidine mouthrinses on the human oral flora. **J Periodontal Res**, v. 5, n. 2, p. 84-89, 1970.

SCHROEDER, H. E. **Formation and inhibition of dental calculus**. Huber, H. (ed). Berlin, p 145-172, 1969.

SCHROEDER, H. E.; LINDHE, J. Conversion of stable established gingivitis in the dog into destructive periodontitis. **Arc Oral Biol**, v. 20, n. 12, p. 775-782, 1975.

SEGRETO, V. A.; COLLINS, E. M.; BEISWANGER, B. B.; DE LA ROSA, M.; ISAACS, R. L.; LANG, N. P.; MALLATT, M. E.; MECKEL, A. H. A comparison of mouthrinses containing two concentrations of chlorhexidine. **J Periodontal Res**, v. 21, Supl. 16, p. 23-32, 1986.

- SEKINO, S.; RAMBERG, P. The effect of a mouth rinse containing phenolic compounds on plaque formation and developing gingivitis. **J Clin Periodontol**, v. 32, n. 10, p. 1083-1088, 2005.
- SHAPIRO, S.; GIERTSEN, E.; GUGGENHEIM, B. An *in vitro* oral biofilm model for comparing the efficacy of antimicrobial mouthrinses. **Caries Res**, v. 36, n. 2, p. 93-100, 2002.
- SHARMA, N.; CHARLES, C. H.; LYNCH, M. C.; QAQISH, J.; MCGUIRE, J. A.; GALUSTIANS, J. G.; KUMAR, L. D. Adjunctive benefit of an essential oil-containing mouthrinse in reducing plaque and gingivitis in patients who brush and floss regularly: a six-month study. **J Am Dent Assoc**, v. 135, n. 4, p. 496-504, 2004.
- SHEIHAM, A. Public health aspects of periodontal diseases in Europe. **J Clin Periodontol**, v. 18, n. 6, p. 362-369, 1991.
- SHEIHAM, A.; NETUVELI, G. S. Periodontal diseases in Europe. **Periodontol 2000**, v. 29, n. 1, p. 104-121, 2002.
- SIGMA-ALDRICH, Catálogo de produtos: Resultado da pesquisa do termo "Chlorhexidine", 2019. Disponível em: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=Chlorhexidine&interface=All&N=0&mode=match%20partialmax&lang=pt®ion=BR&focus=product>. Acesso em: 18 de março de 2019.
- SILNESS, J.; LÖE, H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. **Acta Odontol Scand**, v. 22, n. 1, p. 121-135, 1964
- SIMONS, D.; BRAILSFORD, S.; KIDD, E. A.; BEIGHTON, D. The effect of chlorhexidine acetate/xylitol chewing gum on the plaque and gingival indices of elderly occupants in residential homes: A 1-year clinical trial. **J Clin Periodontol**, v. 28, n. 11, p. 1010-1015, 2001.
- SLANETZ, L.W. & BROWN, E.A. Studies on the number of bacteria in the mouth and their reduction by the use of oral antiseptics. **J Dent Res**, v. 28, n. 3, p. 313-323, 1949.
- SLOT, D. E.; ROSEMA, N. A.; HENNEQUIN-HOENDERDOS, N. L.; VERSTEEG, P. A.; VAN DER VELDEN, U.; VAN DER WEIJDEN, G. A. The effect of 1%

chlorhexidine gel and 0.12% dentifrice gel on plaque accumulation: a 3-day non-brushing model. *Int J Dent Hyg*, v. 8, n. 4, p. 294-300, 2010.

SMITH, A.; MORAN, J.; DANGLER, L. V.; LEIGHT, R. S.; ADDY, M. The efficacy of an antigingivitis chewing gum. *J Clin Periodontol*, v. 23, p. 19–23, 1996.

SMITH, R. N.; ANDERSEN, R. N.; KOLENBRANDER, P. E. Inhibition of intergeneric coaggregation among oral bacteria by cetylpyridinium chloride, chlorhexidine digluconate and octenidine dihydrochloride. *J Periodontal Res*, v. 26, n. 5, p. 422-428, 1991.

SOCRANSKY, S. S. Microbiology of periodontal disease - present status and future considerations. *J Periodontol*, v. 48, n. 9, p. 497-504, 1977.

SOCRANSKY, S. S.; HAFFAJEE, A. D. Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. *Periodontol 2000*, v. 5, n. 1, p. 7-25, 1994.

SOSKOLNE, W. A.; HEASMAN, P. A.; STABHOLZ, A.; SMART, G. J.; PALMER, M.; FLASHNER, M.; NEWMAN, H. N. Sustained local delivery of chlorhexidine in the treatment of periodontitis: A multi-center study. *J Periodontol*, v. 68, n. 1, p. 32-38, 1997.

STEPHEN, K. W. *et al.* Control of gingivitis and calculus by a dentifrice containing a zinc salt and triclosan. *J Periodontol*, v. 61, n. 11, p. 674-679, 1990.

STOEKEN, J. E.; PARASKEVAS, S.; VAN DER WEIJDEN, G. A. The long-term effect of a mouthrinse containing essential oils on dental plaque and gingivitis: a systematic review. *J Periodontol*, v. 78, n. 7, p. 1218-1228, 2007.

STOOKEY, G. K.; BEISWANGER, B.; MAU, M.; ISAACS, R. L.; WITT, J. J.; GIBB, R. A 6-month clinical study assessing the safety and efficacy of two cetylpyridinium chloride mouthrinses. *Am J Dent*, v. 18, p. 24A-28A, 2005.

STOOKEY, G.K. A clinical study assessing the safety and efficacy of two mouthrinses with differing concentrations of an active ingredient in commercially-available mouthrinses-Study 005293. Unpublished study in **OTC Vol. 210421** (FDA Docket No. 81N-033P, BKG2 - Ref. 69; 68 Fed. Reg. at 32277), 2004.

STORHAUG, K. Hibitane in oral disease in handicapped patients. *J Clin Periodontol*, v. 4, n. 5, p. 102-107, 1977.

STRÅLFORS, A. (1962) Disinfection of dental plaque in man. *Odont Tidsskr*, v. 70, p. 182-203, 1962.

- SUKHABOGI, J. R.; SHEKAR, B. C.; RAMANA, I. V.; YADAV, S. S.; KUMAR, G. S.; HARITA, N. Anti plaque efficacy of tooth and gums tonic, Hiora-GA gel, and Spirogyl Gum Paint in comparison with chlorhexidine M gel: A double-blind randomized control trial. **Contemp Clin Dent**, v. 8, n. 1, p. 42-47, 2017.
- SUVAN, J. E. Effectiveness of mechanical nonsurgical pocket therapy. **Periodontol** **2000**, v. 37, n. 1, p. 48-71, 2005.
- SVATUN, B.; SAXTON, C. A.; RÖLLA, G. Six-month study of the effect of a dentifrice containing zinc citrate and triclosan on plaque, gingival health, and calculus. **Scand J Den Res**, v. 98, n. 4, p. 301-304, 1990.
- SVATUN, B.; SAXTON, C. A.; RÖLLA, G.; VAN DER OUDERAA, F. G. J. One-year study of the efficacy of a dentifrice containing zinc citrate and triclosan to maintain gingival health. **Scand J Den Res**, v. 97, n. 3, p. 242-246, 1989.
- SVATUN, B.; SAXTON, C. A.; VAN DER OUDERAA, F.; RÖLLA, G. The influence of a dentifrice containing a zinc salt and a nonionic antimicrobial agent on the maintenance of gingival health. **J Clin Periodontol**, v. 14, n. 8, p. 457-461, 1987.
- TATAKIS, D. N.; KUMAR, P. S. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. **Dent Clin N Am**, v. 49, n. 3, p. 491-516, 2005.
- TEUGHEL, W.; LALEMAN, I.; QUIRYNEN, M.; JAKUBOVICS, N. Biofilme e Microbiologia Periodontal In: **Carranza, periodontia clínica**. Michael G. Newman, Henry H. Takei, Perry R. Klokkevold (Eds). Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. p. 128-133.
- THEILADE, E.; WRIGHT, W.H.; JENSEN, B.S; LÖE, H. Experimental gingivitis in man II. A longitudinal clinical and bacteriological investigation. **J Periodontal Res**, v. 1, n. 1, p. 1-13, 1966.
- THOMAS, M. V. Oral physiotherapy. In: Rose L.F., Mealey B.L., Genco R.J., Cohen W. (eds.), **Periodontics, medicine, surgery and implants**. St Louis: Mosby, p. 214-236, 2004.
- TILLIS, T.S. Use of whitening dentifrice for control of chlorhexidine stain. **J Contemp Dent Pract**, v. 1, n. 1, p. 1-9, 1999.
- TOMÁS, I.; COUSIDO, M. C.; GARCÍA-CABALLERO, L.; RUBIDO, S.; LIMERES, J.; DIZ, P. Substantivity of a single chlorhexidine mouthwash on salivary flora: influence of intrinsic and extrinsic factors. **J Dent**, v. 38, n. 7, p. 541-546, 2010.

TONZETICH, J. Preface. *In: Bad Breath*, 2 ed. Tel Aviv University: Ramot Publishing, p. XI-XVIII, 1995.

TUNKEL, J.; HEINECKE, A.; FLEMMIG, T. F. A systematic review of efficacy of machine-driven and manual subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, v. 29, p. 72-81, 2002.

URBANIAK, G. C.; PLOUS, S. **Research Randomizer (Version 4.0)** [Computer software], 2013. Disponível em: <https://www.randomizer.org>. Acesso em: 28 de Agosto de 2018.

USP 39 - US PHARMACOPEIAL CONVENTION USP. **The United States Pharmacopeia**, 39 ed. Rockville (MD): United States Pharmacopeial Convention, p. 3101-3108, 2016.

VAN DER HOEVEN, J. S.; VAN DEN KIEBOOM, C. W. A.; SCHAEKEN, M. J. M. Sulfate-reducing bacteria in the periodontal pocket. *Oral Microbiol Immunol*, v. 10, n. 5, p. 288-290, 1995.

VAN DER OUDERAA, F. J. G. Anti-plaque agents. Rationale and prospects for prevention of gingivitis and periodontal disease. *J Clin Periodontol*, v. 18, n. 6, p. 447-454, 1991.

VAN DER WEIJDEN, F.; SLOT, D. E. Oral hygiene in the prevention of periodontal diseases: the evidence. *Periodontol 2000*, v. 55, n. 1, p. 104-123, 2011.

VAN DER WEIJDEN, F.; SLOT, D. E.; ECHEVERRÍA, J. J.; LINDHE, J. Controle Mecânico da Placa Supragengival. *In: Lang, N. P.; Lindhe, J. (tradução Maria Cristina Motta Schimmelpfeng) Tratado de periodontia clínica e implantologia oral*. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. p. 624-646.

VAN DER WEIJDEN, G. A.; TEN HEGGELER, J. M.; SLOT, D. E.; ROSEMA, N. A.; VAN DER VELDEN, U. Parotid gland swelling following mouthrinse use. *Int J Dent Hyg*, v. 8, n. 4, p. 276-279, 2010.

VAN DER WEIJDEN, G. A.; TIMMERMAN, M. F. A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, v. 29, Suppl 3, p. 55-71, 2002.

VAN DER WEIJDEN, G.A. *et al.* Comparison of different approaches to assess bleeding on probing as indicators of gingivitis. *J Clin Periodontol*, Copenhagen, v. 21, no. 9, p. 589-594, Oct. 1994b.

- VAN DER WEIJDEN, G.A. *et al.* Effect of pre-experimental maintenance care duration on the development of gingivitis in a partial mouth experimental gingivitis model. **J Periodontal Res**. v. 29, n.3, p.168-73, 1994a.
- VAN DER WEIJDEN, G.A. *et al.* Intra-/inter-examiner reproducibility study of gingival bleeding. **J Periodontal Res**, Copenhagen, v. 29, no. 4, p. 236-241, Jul. 1994c.
- VAN LEEUWEN, M. P. C.; SLOT, D. E.; VAN DER WEIJDEN, G. A. Essential oils compared to chlorhexidine with respect to plaque and parameters of gingival inflammation: a systematic review. **J Periodontol**, v. 82, n. 2, p. 174-194, 2011.
- VAN STRYDONCK, D. A.; SLOT, D. E.; VAN DER VELDEN, U.; VAN DER WEIJDEN, F. Effect of a chlorhexidine mouthrinse on plaque, gingival inflammation and staining in gingivitis patients: a systematic review. **J Clin Periodontol**, v. 39, n. 11, p. 1042-1055, 2012.
- VIDAL, C. F. L. *et al.* Impact of oral hygiene involving toothbrushing versus chlorhexidine in the prevention of ventilator-associated pneumonia: a randomized study. **BMC Infect Dis**, v. 17, n. 1, p. 112-120, 2017.
- VILLALOBOS, O.J.; SALAZAR, C.R.; SÁNCHEZ, G.R. Efecto de un enjuague bucal compuesto de aloe vera em la placa bacteriana e inflamación gingival. **Acta Odontol Venez.** v.39, n.2, p.16-24, 2001.
- VOS, T. *et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **Lancet**, v. 390, n. 10100, p. 1211-1259, 2017.
- WAALER, S. M.; RÖLLA, B. Experiments with triclosan and sodium laurylsulfate mouthrinses. **J Dent Res**, v. 71, p. 300, 1992.
- WAALER, S. M.; RÖLLA, G.; KJAERHEIM, V. Triclosan-containing mouthwashes—does the nature of the solvent influence their clinical effect? **Eur J Oral Sci**, v. 102, n. 1, p. 46-49, 1994.
- WADE, W. G.; ADDY, M. *In vitro* activity of a chlorhexidine—containing mouthwash against subgingival bacteria. **J Periodontol**, v. 60, n. 9, p. 521-525, 1989.
- WAERHAUG, Jens. The gingival pocket; anatomy, pathology, deepening and elimination. **Odontol Tidskr**, v. 60, p. 1-186, 1952.

WARNER, V. D. *et al.* Quantitative structure-activity relationships for biguanides, carbamimidates, and bisbiguanides as inhibitors of *Streptococcus mutans* No. 6715. **J Med Chem**, v. 22, n. 4, p. 359-366, 1979.

WARREN, P. R.; CHATER, B. V. An overview of established interdental cleaning methods. **J Clin Dent**, v. 7, n. 3 Spec No, p. 65-69, 1996.

WATT, R. G.; HEILMANN, A.; LISTL, S.; PERES, M. A. London charter on oral health inequalities. **J Dent Res**, v. 95, n. 3, p. 245-247, 2016.

WATTS, A.; ADDY, M. Tooth discolouration and staining: tooth discolouration and staining: a review of the literature. **Br Dent J** v. 190, n. 6, p. 309-316, 2001.

WENNSTRÖM, J. L.; TOMASI, C. Terapia Não Cirúrgica. *In*: Lang, N. P.; Lindhe, J. (tradução Maria Cristina Motta Schimmelpfeng) **Tratado de periodontia clínica e implantologia oral**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. p. 690-697.

WERMUTH, C.C. **The practice of medicinal chemistry**. Londres: Academic Press, 1 ed., 1996.

WHO (World Health Organization). **Disinfectants and antiseptics**. 2004. Disponível em:

<http://archives.who.int/eml/wmf/2004/English/Disinfectants%20and%20antiseptics.pdf>. Acesso em: 10 de abril de 2019.

WHO (World Health Organization). **Equity, social determinants and public health programmes**. 2010. Disponível em: <http://www.who.int/iris/handle/10665/44289>. Acesso em: 6 de abril de 2019.

WHO (World Health Organization). **Health Promotion Glossary**. WHO, Geneva, 1998. Disponível

em: <https://www.who.int/healthpromotion/about/HPR%20Glossary%201998.pdf>.

Acesso em: 03 de Janeiro de 2020.

WHO (World Health Organization). **Oral Health, Fact sheet**. 2018. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>. Acesso em: 6 de abril de 2019.

WHO (World Health Organization). **Oral Health. Fact sheet n.318**, 2012. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/en/>. Acesso em: 18 de maio de 2017.

WHO (World Health Organization). **What is the burden of oral disease?** 2010. Disponível em: http://www.who.int/oral_health/disease_burden/global/en/. Acesso em: 3 de agosto de 2018.

WHO (World Health Organization). **World Oral Health Report 2003.** 2003. Disponível em: https://www.who.int/oral_health/media/en/orh_report03_en.pdf. Acesso em: 6 de abril de 2019.

WICKSTRÖM G.; BENDIX T. The "Hawthorne effect" - what did the original Hawthorne studies actually show? **Scand J Work Environ Health**, v. 26, n. 4, p. 363-367, 2000.

WOLF, H. F.; RATEITSCHAK, E. M.; RATEITSCHAK, K. H. **Periodontia**, 3ª edição revista e ampliada (Trad. Hass, A.N. et al). Coleção Artmed de Atlas Coloridos de Odontologia. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 21-235

WOLFF, L. F. Chemotherapeutic agents in the prevention and treatment of periodontal disease. **Northwest Dent**, v. 64, n. 6, p. 15-24, 1985.

YAEGAKI, K. Oral malodor and periodontal disease. In: **Bad breath**, 2 ed. Tel Aviv University: Ramot Publishing, p.71-86, 1995.

YATES, R.; JENKINS, S.; NEWCOMBE, R.; WADE, W.; MORAN, J.; ADDY, M. A 6-month home usage trial of a 1% chlorhexidine toothpaste: (I). Effects on plaque, gingivitis, calculus and toothstaining. **J Clin Periodontol**, v. 20, n. 2, p. 130-138, 1993.

YILMAZ, M.Ç. Evidence-based practices for managing mucositis. **Int J Hematol Oncol**, v. 26, n. 4, p. 241-246, 2007.

YUSOF, W. Z. Oral mucosal ulceration due to hexetidine. **J NZ Soc Periodontol**, n. 70, p. 12, 1990.

ZAMBON, J. J.; CIANCIO, S. G.; MATHER, M. L.; CHARLES, C. H. The effect of an antimicrobial mouthrinse on early healing of gingival flap surgery wounds. **J Periodontol**, v. 60, n. 1, p. 31-34, 1989.

ZAMORA-PEREZ, A.L.; MARIAUD-SCHMIDT, R.P.; FUENTES-LERMA, M.G.; GUERRERO-VELÁZQUEZ, C.; GÓMEZ-MEDA, B.C.; et al. Increased number of micronuclei and nuclear anomalies in buccal mucosa cells from people exposed to alcohol-containing mouthwash. **Drug Chem Toxicol**, v. 36, n. 2, p. 255-260, 2013.

ZANATTA, F. B.; RÖSING, C. K. Chlorexidine: actions's mechanisms and recent evidences of it's efficacy over supragingival biofilm context. **Scientifica**, v. 1, n. 2, p. 35-43, 2007.