



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.

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: tetrahydrofurano
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.....	64
Tabela 2. Valores obtidos na análise por RMN ¹ H do TPCHX	67
Tabela 3. Formulação do enxaguatório bucal	68
Tabela 4. Características dos participantes da pesquisa com relação às variáveis sócio demográficas no início da pesquisa	74
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)	79
Tabela 6. Valores máximo, mínimo, quartis (1º e 3º) e mediana em relação ao IP dos grupos controle (DGCHX) e teste (TPCHX).....	81
Tabela 7. Índice de Placa (IP) baseline geral e separado de cada seguimento	82
Tabela 8. Índice de Placa (IP) geral e separado de cada seguimento comparando os momentos pré e pós washout.....	82
Tabela 9. Valores máximo, mínimo, quartis (1º e 3º) e mediana em relação ao IG dos grupos controle (DGCHX) e teste (TPCHX).....	85
Tabela 10. Valores máximo, mínimo, quartis (1º e 3º) e mediana em relação ao SS dos grupos controle (DGCHX) e teste (TPCHX).....	86
Tabela 11. Classificação da inflamação gengival dos participantes	89
Tabela 12. Redução no nível de sangramento, de acordo com a porcentagem de sítios com sangramento.....	90
Tabela 13. Mediana, intervalo interquartil e comparação entres os grupos com relação às Variáveis Periodontais (PS, NG e NI).....	91
Tabela 14. Valores máximo, mínimo, quartis (1º e 3º) e mediana em relação ao PS dos grupos controle (DGCHX) e teste (TPCHX).....	92
Tabela 15. Valores máximo, mínimo, quartis (1º e 3º) e mediana em relação ao NG dos grupos controle (DGCHX) e teste (TPCHX).....	93
Tabela 16. Valores máximo, mínimo, quartis (1º e 3º) e mediana em relação ao NI dos grupos controle (DGCHX) e teste (TPCHX).....	94
Tabela 17. Incidência de pigmentação (manchamento) observada nos grupos controle positivo (DGCHX) e teste (TPCHX)	96
Tabela 18. Distribuição dos participantes da pesquisa de acordo com os desfechos centrados no participante.....	100
Esquema 1. Metodologia otimização síntese tetrapalmitato de clorexidina (TPCHX)	53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ilustração Processo Gengivite	21
Figura 2. Clorexidina (CHX).....	30
Figura 3. Triclosan.....	35
Figura 4. Óleos essenciais (OE)	38
Figura 5. Cloreto de cetilpiridínio (CPC)	39
Figura 6. Hexetidina	40
Figura 7. Digluconato clorexidina (DGCHX)	42
Figura 8. Dicloridrato clorexidina (DCCHX)	43
Figura 9. Diacetato clorexidina (DACHX)	44
Figura 10. Tetrapalmitato clorexidina (TPCHX)	45
Figura 11. Síntese tetrapalmitato de clorexidina (TPCHX)	52
Figura 12. Fluxograma do Estudo Clínico Randomizado Cruzado	56
Figura 13. Espectro obtido por infravermelho (IV) do sal TPCHX	64
Figura 14. Espectro obtido por ultravioleta (UV) do sal TPCHX	65
Figura 15. Espectro obtido por ressonância magnética nuclear (RMN) ¹ H do sal TPCHX	66
Figura 16. Comparação enxaguatório teste e Periogard®	69
Figura 17. Kit disponibilizado para os participantes da pesquisa	69
Figura 18. Fluxograma do Estudo Clínico Randomizado Cruzado	71
Figura 19. Índice de Placa grau 3.....	77
Figura 20. Índice Gengival Grau 2.....	78
Figura 21. Boxplot da variável índice de placa (IP)	81
Figura 22. Boxplot da variável índice gengival (IG)	84
Figura 23. Boxplot da variável sangramento à sondagem (SS).....	86
Figura 24. Estratificação da inflamação gengival dos participantes	88
Figura 25. Boxplot da variável profundidade de sondagem (PS).....	92
Figura 26. Boxplot da variável nível gengival (NG).....	93
Figura 27. Boxplot da variável nível de inserção clínica (NI)	94
Figura 28. Porcentagem de casos observados de pigmentação (manchamento)	96
Figura 29. Exemplos de manchas amarronzadas (DGCHX)	97
Figura 30. Gráficos referentes aos dados obtidos do Questionário de Satisfação e Utilização agrupados conforme desfechos positivo ou negativo	99

LISTA DE APÊNDICES E ANEXOS

Lista de Apêndices

Apêndice 1. Entrevista e Questionário Sócio Demográfico Individual	139
Apêndice 2. Questionário "Satisfação e Utilização"	140
Apêndice 3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	141

Lista de Anexos

Anexo 1. Ficha de Exame Intra Bucal e Periograma	144
Anexo 2. Parecer Consubstanciado Aprovação CEP FCFAr	146
Anexo 3. Parecer Consubstanciado Aprovação CEP FOAr.....	149
Anexo 4. Aprovação ReBEC (RBR-6347fv)	152

SUMÁRIO

RESUMO.....	ix
ABSTRACT.....	x
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS.....	xi
LISTA DE TABELAS E ESQUEMAS	xii
LISTA DE FIGURAS	xiii
LISTA DE APÊNDICES E ANEXOS.....	xiv
1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1 Saúde Bucal e Doenças Periodontais	20
2.2 Agentes antissépticos empregados para controle da placa.....	27
2.3 Clorexidina e seus sais – Utilização e Problemática.....	41
3. OBJETIVOS.....	50
3.1 Objetivos Específicos.....	50
4. MATERIAIS E MÉTODOS	51
4.1 Materiais	51
4.2 Métodos	51
4.2.1 Obtenção do sal tetrapalmitato de clorexidina.....	51
4.2.2 Caracterização estrutural	53
4.2.2.1 Análise da faixa de fusão (PF).....	53
4.2.2.2 Espectrofotometria no Infravermelho (IV)	53
4.2.2.3 Espectrofotometria de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	53
4.2.2.4 Espectrofotometria no Ultravioleta (UV)	53
4.2.3 Preparação enxaguatório bucal.....	54
4.2.4 Ensaio Clínico Randomizado	54
4.2.4.1 Universo da Pesquisa.....	54
4.2.4.2 Tamanho e poder da amostra	55
4.2.4.3 Fluxograma do Estudo	55
4.2.4.4 Critérios de Inclusão.....	57
4.2.4.5 Critérios de Exclusão.....	57
4.2.4.6 Protocolo Clínico do Estudo	57
4.2.4.7 Variáveis do Estudo.....	60
4.2.4.8 Desfechos e Hipóteses.....	61

4.2.4.9	Análise de dados	61
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	63
5.1.	Obtenção do sal e caracterização química do tetrapalmitato de clorexidina ..	63
5.2.	Formulação do enxaguatório bucal contendo tetrapalmitato de clorexidina a 0,3%	67
5.3.	Ensaio Clínico Randomizado Cruzado.....	70
6.	CONCLUSÕES	107
7.	PERSPECTIVAS	109
	REFERÊNCIAS	110
	APÊNDICES.....	139
	ANEXOS.....	144

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.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Saúde Bucal e Doenças Periodontais

A saúde bucal é de extrema importância para a saúde geral do indivíduo (WHO, 2018). A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu o cuidado pessoal como ações desenvolvidas por um indivíduo com finalidade de prevenção, tratamento ou diagnóstico envolvendo a saúde pessoal, tanto realizadas por si próprio quanto por profissionais, sendo a higiene oral pessoal definida como o esforço individual para remoção do acúmulo de placa bacteriana (WHO, 1998).

Para manutenção da saúde bucal, a higienização visando remover a placa bacteriana acumulada nos dentes e gengiva é fundamental (LÖE *et al.*, 1965; LÖE, 2000). As ações realizadas pelo próprio indivíduo para controle da placa bacteriana, quando orientadas e aplicadas corretamente, apresentam benefícios tanto a curto quanto a longo prazo, apresentando desde valor estético, como boa aparência e bom hálito, até redução da probabilidade de perda dentária e inserção periodontal; bem como redução de possíveis gastos com procedimentos odontológicos onerosos e complexos (CLAYDON, 2008).

De acordo com a OMS (2018), as doenças que afligem a cavidade oral ainda são as mais comuns entre as doenças não transmissíveis. Foi estimado em 2016 através do estudo “*Global Burden of Disease Study*” que estas doenças atingem cerca de 3,58 bilhões de pessoas, ou seja, praticamente metade da população mundial, sendo a cárie dentária em dentes permanentes a mais prevalente (VOS *et al.*, 2017). Dentre as doenças mais prevalentes também encontra-se a doença periodontal grave, sendo estimada em décimo primeiro (11º) lugar nesta lista (WHO, 2018).

Além disso, doenças periodontais severas que podem resultar em perda de dentes devido à destruição do periodonto são observadas em 15 a 20% de adultos entre 35 e 44 anos, correspondendo à uma parcela significativa da população adulta mundial (WHO, 2012). Um dos fatores de risco considerados para a perda dentária é a gengivite persistente (LANG *et al.*, 2009).

As doenças da cavidade oral causam impactos negativos na saúde da população ao longo da vida, sendo relacionadas à dores e desconforto, bem como desfiguração, podendo levar até quadros de sepse e ao óbito (WHO, 2018). Alguns

fatores de risco para estas doenças estão associados ao comportamento e hábitos do indivíduo, entre eles: dietéticos, com ingestão de alimentos não saudáveis e ricos em açúcar; com uso de substâncias químicas, entre elas o tabaco e álcool; bem como exposição inadequada ao flúor e má higienização bucal (PETERSEN *et al.*, 2005; WHO; 2018). Além disso, a desigualdade social possui um forte impacto na saúde da cavidade oral, tendo em vista o alto custo dos tratamentos odontológicos, sendo onerosos tanto para o indivíduo quanto para os sistemas de saúde (OECD, 2013; WATT *et al.*, 2016; WHO, 2010). Adquirir hábitos de vida mais saudáveis, como melhoria na alimentação, não utilização de tabaco e álcool, conscientização sobre a importância da higiene bucal e busca por atendimento odontológico com maior frequência podem prevenir as doenças da cavidade oral (WHO, 2018).

As doenças periodontais englobam diversas condições inflamatórias de caráter crônico das gengivas, osso alveolar e fibras periodontais, que sustentam os dentes no osso alveolar (Figura 1), geralmente sendo caracterizada pelo inchaço, sangramento gengival, dor e halitose em alguns casos (PIHLSTROM *et al.*, 2005; WHO, 2018). A perda dentária pode ocorrer em casos mais graves da doença periodontal (periodontite), sendo ocasionada pela perda da adesão do tecido gengival adjacente ao dente e osso, causando “bolsas” e perda da função de sustentação do dente (PIHLSTROM *et al.*, 2005; WHO, 2018).

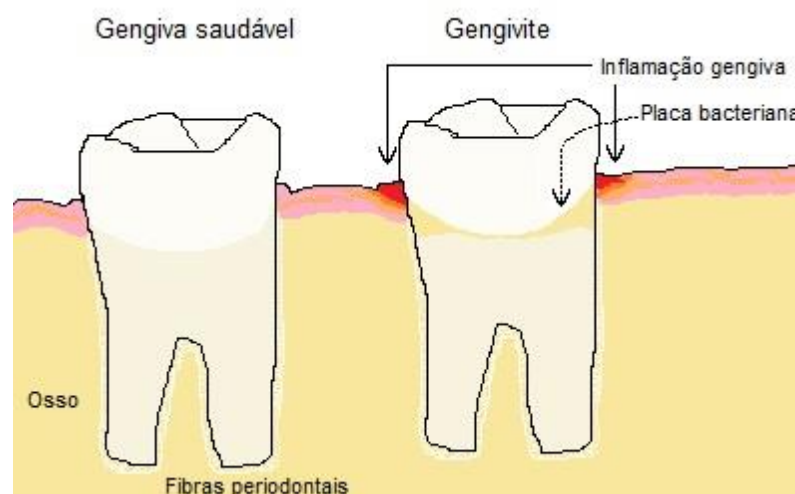


Figura 1. Ilustração Processo Gengivite

Fonte: Interpretação própria da figura apresentada por Barrington & Nevins, 1990

A inflamação e o sangramento da gengiva caracterizam a gengivite (WHO, 2010). O processo inflamatório localizado na região da gengiva é atribuída à formação e maturação de placa bacteriana, sendo um dos fatores importantes para o desenvolvimento da gengivite, e, como consequência deste processo constante, fator que inicia a doença periodontal (LÖE *et al.*, 1965; SOCRANSKY, 1997; HAFFAJEE; SOCRANSKY, 1994).

Portanto, as doenças periodontais, tanto agudas quanto crônicas, possuem um denominador comum que é a placa bacteriana (LÖE *et al.*, 1965; SOCRANSKY, 1997; HAFFAJEE; SOCRANSKY, 1994; PIHLSTROM *et al.*, 2005; DARVEAU, 2010). A placa supragengival é considerada o principal fator etiológico da gengivite crônica e a placa subgengival é associada à lesões nas doenças periodontais crônicas (LOE *et al.*, 1965; SOCRANSKY, 1997; HAFFAJEE; SOCRANSKY, 1994).

Dentre as doenças gengivais, a gengivite associada ao acúmulo de placa bacteriana é a mais comum. A inflamação gengival nesta condição é resultante da interação dos microrganismos e seus metabólitos presentes em forma de biofilme na margem gengival e a resposta imunológica do indivíduo acometido, sendo reversível e com resolução após remoção profissional da placa (HINRICHIS; KOTSAKIS, 2016; NOVAK; TAKEI, 2016). Essa resposta originada pelo indivíduo em relação ao biofilme é variável, dependendo de fatores locais e sistêmicos modulando a intensidade da ação imunológica.

A placa bacteriana é constituída de diversos microrganismos associados formando uma comunidade complexa envolta por matriz de substâncias variadas, tanto para nutrição quanto para proteção, sendo também denominada biofilme dental. Existe variações intra- e interindividuais significativas em relação à composição e formação da placa bacteriana, na qual alguns indivíduos possuem maior propensão ao acúmulo de placa bacteriana, sendo variada tanto em diferentes sítios dentais e superfícies orais do mesmo indivíduo bem como entre indivíduos diferentes (THOMAS, 2004).

A quantidade, bem como a sua localização, são determinadas por diversos fatores, sendo que o fluxo salivar, higienização e dieta são fatores determinantes (LÖE *et al.*, 1965). Quando a gengiva está inflamada a formação de placa é mais rápida do que quando está saudável, devido ao aumento do fluido gengival contendo substâncias que podem ser utilizadas como fonte de nutrientes para os

microrganismos associados à placa. Esses nutrientes também podem ser obtidos através da saliva e da dieta (TEUGHELS *et al.*, 2016).

O crescimento do biofilme dental se inicia nas regiões de margem gengival e no espaço interdental, sendo regiões de difícil limpeza pelos mecanismos intrínsecos do indivíduo. A formação da placa bacteriana é relativamente rápida, podendo esta ser observada na superfície dental caso não haja devida higienização dos dentes, entre um ou dois dias.

Após a profilaxia realizada pelo dentista, com remoção do biofilme dental, somente após 36 horas é que será possível observar o acúmulo de placa. Esse acúmulo se inicia na margem gengival e em irregularidades na superfície dental, em menor velocidade de crescimento devido à fase inicial de adesão dos microrganismos. Após estabelecimento do biofilme, a velocidade de crescimento é quase exponencial. Após três dias do início do crescimento do biofilme dental, cerca de 30% da área da coroa dental estará recoberta com placa (TEUGHELS *et al.*, 2016).

O biofilme dental é um fator importante para o desenvolvimento e gravidade das doenças periodontais, atuando como “reservatório” de bactérias patogênicas e produtos irritantes que influenciam na inflamação dos tecidos adjacentes. O cálculo dental não é capaz de ocasionar uma resposta inflamatória gengival por si só, porém é uma superfície irregular à margem gengival que também atua como uma superfície ideal para o desenvolvimento do biofilme dental (WAERHAUG, 1952).

Portanto, a quantidade de placa bacteriana é um fator limitante para estas doenças, sendo que, em pequenas quantidades, pode ser controlada pelos mecanismos de defesa do próprio organismo (CARRANZA, 1996). Porém, na presença de grande quantidade, da virulência dos microrganismos associados a ela bem como ao estado imunológico do indivíduo, é instaurado um desequilíbrio entre defesas do organismo e o processo infeccioso, desencadeando o processo inflamatório (CARRANZA, 1996; MANZANO, 1984; LÖE *et al.*, 1965; SCHROEDER; LINDHE, 1975; PIHLSTROM *et al.*, 2005).

A transição da microbiota componente do biofilme dental está relacionada à progressão da doença gengival, sendo a mudança de bactérias Gram-positivas para Gram-negativas um ponto importante. Alguns dos microrganismos considerados importantes nessa progressão são, portanto, majoritariamente bactérias Gram-

negativas, como *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* e *Treponema denticola* (HAFFAJEE; SOCRANSKY, 1994). Em relação a gengivite, os principais patógenos orais associados à ela são as bactérias do gênero *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Treponema*, *Campylobacter*, *Veillonella*, *Capnocytophaga* e *Porphyromonas* (DZINK *et al.*, 1988; EVIAN *et al.*, 1982; KACHLANY; BABCOCK, 2007).

Desta forma, a gengivite está associada à má higiene oral ocasionando um processo inflamatório, o qual normalmente se caracteriza pela vermelhidão e edema do tecido gengival adjacente ao dente (AAP, 2000; PIHLSTROM *et al.*, 2005; NEVILLE *et al.*, 2016). Os sinais clínicos da gengivite podem ser observados caso esteja presente a placa bacteriana supragengival em maior quantidade, depois de 10 a 21 dias de acúmulo de microrganismos (VAN DER WEIJDEN *et al.*, 1994a; TATAKIS; KUMAR, 2005; KINANE; BARTOLD, 2007).

Esta condição é observada mundialmente, sendo que a maioria das crianças e jovens apresentam sinais de gengivite (PIHLSTROM *et al.*, 2005; WHO, 2010). A patogênese da gengivite pode ser dividida em três estágios: inicial, caracterizado por inflamação aguda em resposta a infecção inicial; precoce, quando normalmente aparecem os primeiros sinais clínicos; e estabelecida, onde pode-se observar tanto a estabilização das lesões ou a progressão destas, com agravamento do quadro clínico (PAGE; SCHROEDER, 1981).

A fase inicial da gengivite pode ser assintomática, sem sinais clínicos aparentes, e normalmente um de seus primeiros sinais se dá após sangramento ao utilizar o fio dental ou até mesmo com a escovação, sendo este sangramento resultante do processo inflamatório, com vasodilatação dos capilares adjacentes à gengiva (BASCONES MARTÍNEZ, 1989; CARRANZA; NEWMAN, 1998; LINDHE, 1992). A maioria das lesões observadas clinicamente em quadros de gengivite são caracterizadas como não progressivas, tanto as transitórias quanto as persistentes. Entretanto, as lesões observadas na gengivite podem evoluir para periodontites, com agravamento do quadro clínico (LINDHE, 1992; CARRANZA, 1996).

A maioria dos casos de gengivite e até de periodontites podem ser prevenidas e tratadas. O controle adequado da placa bacteriana leva à prevenção da gengivite, que por sua vez leva à prevenção da periodontite (LÖE *et al.*, 1965; LINDHE, 1986; LÖE, 1986). Além disso, a condição inflamatória do tecido gengival favorece o acúmulo e crescimento do biofilme dental que, como consequência, intensifica o

processo inflamatório (LANG *et al.*, 1973; RAMBERG *et al.*, 1994; ROWSHANI *et al.*, 2004). Esse ciclo pode então ser interrompido com a efetiva remoção do biofilme dental.

Baehni e Takeuchi (2003) categorizaram a prevenção de doenças periodontais em três níveis: prevenção primária, visando profilaxia para proteção contra o desenvolvimento de doenças periodontais; prevenção secundária, após a instalação da doença, limitar sua progressão e reverter o quadro da doença mas sem danos aos tecidos adjacentes; e prevenção terciária, limitando o progresso da doença mas com possibilidade de danos funcionais.

A prevenção primária da periodontite se baseia no controle da placa bacteriana supragengival, pois um tecido gengival saudável, sem inflamação, não desenvolverá uma doença periodontal (BAEHNI; TAKEUCHI, 2003). Esse controle pode ser realizado através de métodos ativos visando a remoção do biofilme dental, envolvendo a conscientização do indivíduo sobre a importância da higiene oral, a frequência adequada e utilização de aparelhos mecânicos como escova de dentes, fio dental, entre outros (CANCRO; FISCHMAN, 1995; LÖE, 2000).

A remoção da placa de forma caseira, isto é a higiene oral realizada pelo próprio indivíduo diariamente, é fundamental para o sucesso do tratamento e prognóstico nestas doenças (NOVAK; TAKEI, 2016). Atualmente, a escovação é o método de higienização oral caseira mais utilizado, possuindo baixo custo e facilidade de utilização. Entretanto, a higienização realizada utilizando apenas a escova dental tem como limitação o alcance de suas cerdas, limitando a limpeza às superfícies vestibulares, linguais, palatinas e oclusais, não apresentando ação satisfatória quando em relação as superfícies interdentais, não possuindo alcance efetivo das superfícies interproximais (WOLF *et al.*, 2006; VAN DER WEIJDEN *et al.*, 2018). Além disso, a escovação pode até ser considerada eficaz mas exige um grau de comprometimento e destreza individual para que os benefícios mencionados sejam alcançados (WARREN; CHATER, 1996).

Com isso, pode ser indicada a utilização de outros métodos para o controle da placa (LANG *et al.*, 1977; HUGOSON; KOCH, 1979). Diversos métodos vem sido utilizados, dentre eles a utilização do fio ou fita dental, até equipamentos de limpeza interdentais elétricos (CLAYDON, 2008; VAN DER WEIJDEN *et al.*, 2018). Ao se realizar a limpeza interdental, os indivíduos podem observar sangramento gengival,

podendo este ser originado de inflamação ou também de traumas (laceração e/ou erosão). O sangramento não deve ser interpretado como um aspecto negativo da limpeza interdental que justificaria a sua não realização pelo indivíduo mas sim como um alerta de possível inflamação que precisa ser tratada (GILLETTE; VAN HOUSE, 1980). Esse é um dos primeiros sinais observados pelo paciente em relação à inflamação gengival, sendo o sangramento um indicativo direto da saúde do tecido gengival.

Além deste controle realizado diretamente pelo indivíduo, existem alguns mecanismos de autolimpeza da cavidade oral contra o acúmulo superficial de placa bacteriana. Dentre eles, podemos citar a saliva, com potencial limitado nos espaços oclusais e interproximais; a língua, mais limitada às faces linguais e superfícies faciais; as bochechas, limitadas nos dentes maxilares posteriores e às faces vestibulares; e também a fricção realizada na mastigação de alimentos, nas extensões incisiva e oclusal da placa. Porém, esses mecanismos são muito limitados no que diz respeito à limpeza natural dos dentes e gengivas, sendo consideradas como ações superficiais ou de mediação da placa (VAN DER WEIJDEN *et al.*, 2018).

De modo geral, as ações mecânicas de higiene oral realizadas pelo próprio indivíduo não são suficientes para o controle da placa bacteriana supragengival e, como consequência, para prevenção da gengivite e doenças periodontais (SHEIHAM; NETUVELI, 2002). Devido às limitações dos mecanismos de autolimpeza e aos entraves da higiene oral diária realizada pelo próprio indivíduo, as medidas de remoção mecânica da placa bacteriana supragengival podem ser associadas à profilaxia profissional. Os procedimentos de higienização oral atuam como agentes redutores não específicos neste processo, e os procedimentos odontológicos como agentes pontuais e específicos, envolvendo a remoção mecânica de cálculos dentais e da placa (DAHLÉN *et al.*, 1992; VAN DER WEIJDEN *et al.*, 2018). A redução da placa influencia positivamente na saúde gengival, sendo reduzida a inflamação gengival através da eliminação deste acúmulo de microrganismos (HAFFAJEE, 2001).

As ações associadas à profilaxia profissional envolvem o desbridamento, a raspagem e o alisamento radicular, visando a remoção do biofilme dental (LÖE *et al.*, 1965; AXELSSON; LINDHE, 1981; SHEIHAM, 1990; AINAMO; GJERMO, 1994 GREENWELL; BISSADA, 2002; WENNSTRÖM; TOMASI, 2018). Essas ações são consideradas componentes da terapia não cirúrgica de doenças periodontais,

resultando em melhora dos níveis de inserção clínica (NI) e na redução da profundidade à sondagem (PS) (TUNKEL *et al.*, 2002; VAN DER WEIJDEN; TIMMERMAN, 2002; HALLMON; REES, 2003; SUVAN, 2005; EBERHARD *et al.*, 2008; LANG *et al.*, 2008).

A raspagem é considerada uma instrumentação de bolsa/raiz com finalidade de remoção de cálculos dentais, que são depósitos mineralizados; já o desbridamento visa a remoção do biofilme dental; e o alisamento radicular é utilizado para remoção de cimento e da dentina contaminados (KIESER, 1994). A técnica de alisamento radicular associada à raspagem tem como objetivo, então, a remoção da placa bacteriana e cálculos dentais das superfícies radiculares, com alteração na quantidade e também composição desta, suprimindo a inflamação gengival associada, sendo considerada uma medida efetiva no tratamento destas doenças, com redução acentuada nos sintomas e sinais clínicos (COBB, 2002; VAN DER WEIJDEN; TIMMERMAN, 2002). Para se realizar o desbridamento e raspagem, pode ser utilizado curetas (instrumentação manual); aparelhos sônicos e ultrassônicos; ou dispositivos a laser (WENNSTRÖM; TOMASI, 2018).

2.2 Agentes antissépticos empregados para controle da placa

Addy e Moran (1997) denominaram os produtos de higiene oral para controle da placa bacteriana como “dispositivos mecânicos e formulações químicas concebidos para fornecerem saúde oral e benefícios para o usuário”.

As escovas dentais, manuais ou elétricas, bem como outros dispositivos para limpeza interdentais, são instrumentos mecânicos importantes para controle e remoção da placa bacteriana supragengival pelo próprio indivíduo (VAN DER WEIJDEN; SLOT, 2011). Porém, a remoção mecânica realizada pelo próprio indivíduo não é completamente eficaz, sendo observada a necessidade da utilização de substâncias químicas como coadjuvantes neste processo de controle em alguns casos (JARDIM JÚNIOR *et al.*, 1998).

Os produtos químicos podem ser adjuvantes neste processo de controle da placa ou até mesmo como agentes isolados em indivíduos que não conseguem utilizar os instrumentos mecânicos. A utilização de agentes antissépticos em forma de enxaguatórios bucais tem sido uma importante ferramenta complementar para

auxiliar na redução da formação da placa bacteriana, mas não sendo substitutos da remoção mecânica em indivíduos capacitados pois a grande maioria das substâncias empregadas possui ação mais superficial (SLANETZ; BROWN, 1949; STRÅLFORS, 1962; JARDIM JÚNIOR *et al.*, 1998; MARINHO; ARAÚJO, 2007).

Entretanto, alguns estudos indicam a capacidade de permeação de algumas substâncias em camadas mais internas do biofilme dental, como a clorexidina (NETUSCHIL *et al.*, 1995) e alguns óleos essenciais (PAN *et al.*, 1999, 2000; FINE *et al.*, 2001). Além disso, bochechos breves com agentes antissépticos podem inibir a formação de produtos ácidos pelos microrganismos componentes da placa dental durante horas, retardando ou até mesmo inibindo o seu aumento, devido à ação na formação e desenvolvimento da placa bacteriana.

As diversas substâncias químicas utilizadas para controle da placa bacteriana possuem diferentes mecanismos de ação, podendo atuar de forma qualitativa, alterando a vitalidade dos microrganismos associados à placa, e/ou quantitativa, alteração a quantidade destes (FDI COMMISSION, 2002). Algumas substâncias podem prevenir a adesão de microrganismos nas superfícies dentais e/ou biofilme; outras podem limitar o crescimento do biofilme e/ou desorganizá-lo; já outras podem alterar a composição deste biofilme, com alteração de espécies com redução da patogenicidade.

Estas substâncias químicas podem ser classificadas baseado no mecanismo de ação como: antimicrobianas (bacteriostáticas e/ou bactericidas); redutoras de placa (ação quali- ou quantitativa); anti-placa (redução da placa bacteriana, com benefícios em relação à gengivite e/ou cárie); e anti-gengivite (redução da inflamação gengival, podendo ou não afetar a placa) (LANG; NEWMAN, 1997).

Idealmente, uma substância química utilizada para controle da placa deveria apresentar especificidade, com amplo espectro de ação; ter eficácia comprovada *in vitro* e *in vivo*, com efeito antimicrobiano mesmo em baixas concentrações; apresentar também substantividade adequada, sendo desejado ação por longos períodos; ser segura, sem efeitos colaterais relevantes; e estável em temperatura ambiente por longo período, sem interações relevantes com outros componentes da formulação e/ou embalagem (LOESCHE, 1976; VAN DER OUDERAA, 1991; BAKER, 1993; FISCHMAN, 1994; FDI COMMISSION, 2002).

A duração do efeito antimicrobiano *in vivo* é denominada substantividade, sendo determinada pelo tempo de contato entre a substância e a superfície de

contato (FDI COMMISSION, 2002). Identificada como uma das características mais relevantes, a substantividade apresenta relação com a atividade clínica. Quanto maior o tempo de permanência na cavidade oral, maior a ação antimicrobiana da substância e, como consequência, é ela considerada com efeito mais forte. Kornman (1986) classificou as substâncias em relação à substantividade em três gerações: primeira geração, com substantividade limitada (derivados fenólicos, fluoretos, extratos de plantas, compostos de amônio e agentes oxidantes); segunda geração, com boa substantividade (clorexidina); e terceira geração, atuando na adesão microbiana ou interferindo no biofilme.

Dentre as diversas substâncias químicas utilizadas para o controle da placa bacteriana, podemos citar: os antibióticos, como penicilinas, espiramicina e metronidazol; as enzimas, como proteases, lipases, dextranase e glicose oxidase; os aminoálcoois, como delmopinol; os surfactantes, como o lauril sulfato de sódio; os agentes oxidantes, como peróxido de hidrogênio; os sais metálicos, como sais de zinco; os fluoretos, como o fluoreto estanoso e fluoreto de sódio; os extratos fitoterápicos, como de sanguinarina, de *Echinacea* e de melaleuca; os óleos essenciais, como salicilato de metila, mentol, eucaliptol e timol; os bisfenóis, como triclosan; as bisguanidas, como clorexidina (digluconato), octenidina (dicloridrato) e alexidina (dihidrocloreto); os compostos de amônio quaternário, como cloreto de cetilperidínio e de benzalcônio; os derivados da pirimidina, como a hexetidina; os polímeros associados à agentes antimicrobianos, como a iodopovidona; entre outras (HERRERA; SERRANO, 2018).

As formas farmacêuticas utilizadas para veiculação das substâncias anti-placa são diversas, incluindo os enxaguatórios, os dentifrícios, os géis, os aerossóis, as gomas de mascar, os vernizes, as pastilhas, os dispositivos de liberação constante e as soluções para irrigação (ADDY; RENTON-HARPER, 1996).

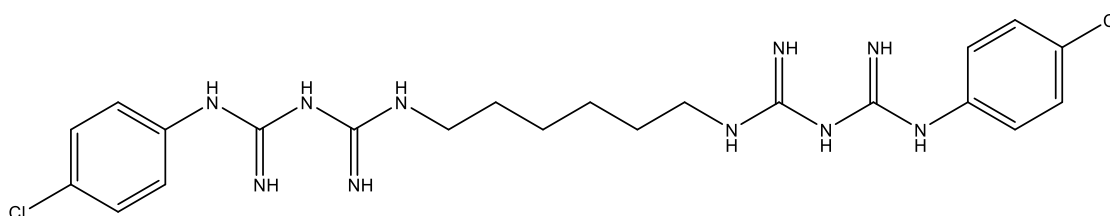
A formulação de agentes antissépticos na forma de enxaguatório oral é bastante utilizada devido à facilidade de utilização e aceitação pelo usuário, bem como a farmacocinética favorável, facilitando a dosagem do agente ativo de forma mais precisa. A composição é variada mas comumente inclui em seu veículo os aromatizantes, os corantes, os conservantes e os estabilizantes (HERRERA; SERRANO, 2018).

Os dentifrícios são considerados como a forma farmacêutica ideal, principalmente para profilaxia de doenças periodontais, devido a sua associação com a escovação dentária. Porém, diversas desvantagens podem ser citadas, como dificuldade de formulação com alguns ativos, por exemplo, a interação da clorexidina com os tensoativos aniônicos e aromatizantes; limitações da utilização da escovação em alguns casos, sendo limitado o acesso das escova e do dentifrício às áreas mais superficiais; e a farmacocinética é considerada menos previsível em comparação aos enxaguatórios (HERRERA; SERRANO, 2018).

Os géis diferem dos dentifrícios em sua composição, com maior facilidade de formulação de ativos com os géis. Porém, estas duas formas farmacêuticas apresentam desvantagens similares.

A seguir serão indicadas algumas das substâncias antissépticas e suas formulações que são utilizadas com a atividade na redução da placa bacteriana e inflamação gengival.

Conhecida por sua atuação no controle dos biofilmes dentais, a clorexidina (CHX - Figura 2) é referência como agente anti-placa e para tratamento/prevenção da gengivite, sendo utilizada em diversos estudos de produtos antimicrobianos para verificação/comparação de eficácia (FLÖTRA *et al.*, 1972; GJERMO *et al.*, 1974; GUNSOLLEY, 2006; ÇAVUŞOĞLU, 2007; YILMAZ, 2007).



Clorexidina (C₂₂H₃₀Cl₂N₁₀)

Peso molecular: 505,45 g/mol

Figura 2. Clorexidina (CHX)

Fonte: Preparado com ChemBioDraw Ultra 14.0® (ChemBioOffice 2014™)

A clorexidina (CHX - Figura 2) é uma bisguanida praticamente insolúvel em água, com potente atividade antibacteriana de amplo espectro, atuando em bactérias Gram-positivas, Gram-negativas, vírus, fungos e leveduras (WADE; ADDY, 1989; ÇAVUŞOĞLU, 2007; YILMAZ, 2007). Sua eficácia contra bactérias Gram-positivas é maior quando comparada contra Gram-negativas (ÇAVUŞOĞLU, 2007; YILMAZ, 2007). Dentre as bisguanidas, a clorexidina possui melhor atividade e consequente maior utilização do que a alexidina e octenidina, sendo que todas

apresentam limitações similares devido aos efeitos adversos (SHAPIRO *et al.*, 2002).

A CHX é classificada como antisséptico e desinfetante, com ação bacteriostática ou bactericida dependente da concentração e tempo de ação (WHO, 2004). Quando em concentração mais baixa, atua como bacteriostática, aumentando a permeabilidade da membrana plasmática (HUGO; LONGWORTH, 1964, 1965). Já em concentração mais alta, atua como bactericida, induzindo a precipitação de proteínas plasmáticas, levando a morte celular (HUGO; LONGWORTH, 1966; FINE, 1988).

A ação anti-placa da clorexidina também está associada à interferência da adesão bacteriana à superfície dos dentes devido à ligações químicas entre os tecidos orais e as moléculas de clorexidina (ROLLA; MELSEN, 1975; WOLFF, 1985; FINE, 1988; JENKINS *et al.*, 1988,1889). Essa ligação é reversível, com lenta liberação, permitindo efeito antimicrobiano prolongado por até 12 horas (BONESVOLL *et al.*, 1974a, 1974b; SCHIÖTT *et al.*, 1970).

Em estudos relacionados à utilização da clorexidina, sua eficácia é demonstrada como redução de 55 a 60% da placa bacteriana e, em relação à gengivite, a redução média é de 45%, variando entre 60 a 90%, especialmente em casos agudos de gengivite (FLÖTRA *et al.*, 1972; LÖE *et al.*, 1976; GROSSMAN *et al.*, 1986, 1989; MANHART *et al.*, 1988; GREENE *et al.*, 1990). A realização de bochechos com solução contendo CHX à 0,2%, mesmo na ausência de outros procedimentos de higiene oral, é capaz de reduzir o acúmulo de placa bacteriana em aproximadamente 60%, bem como a severidade da gengivite em torno de 50 a 80% (LÖE; SCHIÖTT, 1970).

A veiculação da clorexidina pode ser realizada de diversas formas como enxaguatório oral, gel oral, spray, verniz, creme dental, e até como goma de mascar (YATES *et al.*, 1993; LIE; ENERSEN, 1986; AINAMO; ETEMADZADEH, 1987; FRANCIS *et al.*, 1987; FRANCETTI *et al.*, 2004; BRAYFIELD, 2017).

A concentração usual de clorexidina utilizada em forma de enxaguatórios orais varia entre 0,1 a 0,2%, porém existem formulações com menor concentração (p. ex. 0,05%) visando redução nos efeitos adversos (LÖE *et al.*, 1976; SEGRETO *et al.*, 1986; GROSSMAN *et al.*, 1989; FLEMMIG *et al.*, 1990; LANG *et al.*, 1998; HERRERA; SERRANO, 2018). Quando comparadas soluções à 0,12% e 0,2% de

clorexidina, se observa que quanto maior a concentração utilizada, maior a incidência de efeitos adversos, sem alteração significativa no efeito biológico (CANCRO *et al.*, 1974).

Dentifrícios contendo CHX são de difícil formulação devido à interação de componentes comumente utilizados neste tipo de formulação, podendo levar a inativação da CHX. Usualmente é utilizado a concentração de 1% de CHX, sendo observado efeito anti-placa e anti-gengivite (YATES *et al.*, 1993).

A CHX é formulada em géis em concentrações variadas, desde 0,1% até 1% tanto para utilização através da escovação quanto aplicação em moldeiras. Diversos estudos indicam redução na placa bacteriana e inflamação gengival em pacientes com dificuldades de higienização oral, como com deficiência intelectual, quando utilizado o gel em moldeiras (FRANCIS *et al.*, 1987; PANNUTI *et al.*, 2003; SLOT *et al.*, 2010).

Os sprays contendo CHX à 0,2% também tem sido utilizados em pacientes com deficiências, com a vantagem de aplicação localizada porém sem precisão da dose (FRANCIS *et al.*, 1987b; KALAGA *et al.*, 1989b). O perfil de atividade anti-placa é similar ao apresentado pelos enxaguatórios, bem como os efeitos adversos (FRANCIS *et al.*, 1987b; KALAGA *et al.*, 1989a).

Algumas outras formas farmacêuticas contendo CHX para utilização supragengival incluem as gomas de mascar, apresentando redução da placa e gengivite (AINAMO; ETEMADZADEH, 1987; SMITH *et al.*, 1996; SIMONS *et al.*, 2001; KOLAH *et al.*, 2008); os vernizes, sendo utilizados para prevenção de cáries (CLAVERO *et al.*, 2006; BACA *et al.*, 2009); e as pastilhas, com redução de placa em torno de 62,8% após uma semana de uso (RICHARDS *et al.*, 1996; KAUFMAN *et al.*, 1989).

Também foram desenvolvidas formulações de liberação constante contendo CHX com finalidade terapêutica. Diversos estudos avaliaram a aplicação local de clorexidina para ação antisséptica subgengival em diferentes formas farmacêuticas: vernizes (COSYN *et al.*, 2005, 2006a, 2006b, 2007); “chips” ou pastilhas de gelatina - por exemplo, o PerioChip® (Perio Products, Jerusalém, Israel) que contem associado 2,5 mg de clorexidina (SOSKOLNE *et al.*, 1997; JEFFCOAT *et al.*, 1998, 2000; CARVALHO *et al.*, 2007; PAOLANTONIO *et al.*, 2008; SAKELLARI *et al.*, 2010); e gel xantana – por exemplo, o ChloSite® (Casalecchio de Reno, BO, Itália) contendo 0,5% de gluconato de clorexidina associado à 1% de hidróclorido de

clorexidina (GUPTA *et al.*, 2008; PAOLANTONIO *et al.*, 2009). Entretanto, de acordo com Heasman e colaboradores (2011), a administração sistêmica de antibióticos é mais custo-efetiva que a administração local. Nenhum tratamento local comprovou superioridade nem equidade em relação à eficiência de antibióticos sistêmicos na terapia periodontal (MOMBELLI; HERRERA, 2018).

Em relação à permeação em modelos de biofilme *in vitro*, a clorexidina e os óleos essenciais foram capazes de permear o biofilme e apresentar ação bactericida (ARWEILER *et al.*, 2001; SHAPIRO *et al.*, 2002; ARWEILER *et al.*, 2003; OUHAYOUN, 2003; CORBIN *et al.*, 2011; GUGGENHEIM; MEIER, 2011; OTTEN *et al.*, 2011).

A clorexidina vem sendo utilizado há mais de 50 anos (SCHROEDER, 1969), sendo caracterizada como segura e estável, atuando localmente no controle da placa bacteriana e da inflamação gengival, sem toxicidade sistêmica (FOULKES, 1973; LÖE *et al.*, 1976; LANG; BRECX, 2006; GUNSOLLEY, 2010). Apesar de ser considerada como antisséptico de aplicação tópica padrão-ouro na área odontológica, sua utilização por tempo prolongado não é recomendada devido aos efeitos adversos (FLÖTRA *et al.*, 1972; LÖE *et al.*, 1976; FOOTE *et al.*, 1994; TILLIS, 1999; ÇAVUŞOĞLU, 2007; YILMAZ, 2007).

Mesmo com utilização durante anos, bem como por tempo prolongado, a CHX não induz a resistência bacteriana porém, conforme maior tempo de utilização, maior a intensidade dos efeitos adversos (SCHIÖTT *et al.*, 1976; FLÖTRA *et al.*, 1971; WATTS; ADDY, 2001). Os efeitos adversos relacionados com a clorexidina são: hipersensibilidade (BEAUDOUIN *et al.*, 2004); alterações reversíveis no paladar, afetando mais intensamente o sabor salgado e amargo (MARINONE; SAVOLDI, 2000; BRESLIN; THARP, 2001); aumento de cálculos dentais (YATES *et al.*, 1993); manchas dentais, no dorso da língua, nas mucosas e em restaurações (FLÖTRA *et al.*, 1971); entre outros.

Um dos efeitos adversos mais frequentemente observados é o aparecimento de manchas, normalmente amarronzadas, nos dentes, próteses e restaurações, bem como a descoloração destes. O aparecimento de manchas e/ou descoloração normalmente leva à interrupção do tratamento pelo paciente. No caso das manchas, estas são extrínsecas e são associadas a precipitação da clorexidina por interação com cromógenos alimentares de caráter aniônicos (ADDY *et al.*, 1985; ZANATTA;

RÖSING, 2007). Normalmente, para remoção destas manchas, é necessário tratamento odontológico específico (ADDY *et al.*, 1991).

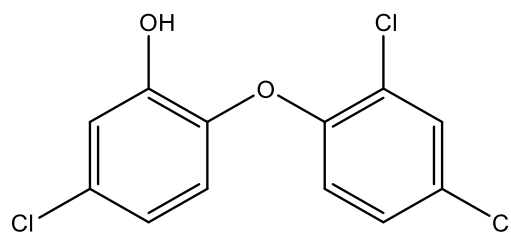
Devido à este efeito indesejado, diversos compostos vem sendo avaliados para reduzir a coloração causada pela CHX, sendo avaliado o ADS, um sistema antidescoloração. Apesar do ADS ter o efeito positivo em relação ao manchamento, a eficácia antimicrobiana da CHX pode ser reduzida (ARWEILER *et al.*, 2006; GUGGENHEIM; MEIER, 2011).

Outro efeito adverso observado é a alteração reversível no paladar, sendo notada até em períodos menores de utilização. É documentado a alteração na percepção e intensidade dos sabores dos alimentos e bebidas, principalmente no percepção do gosto salgado. Também há alteração considerável na percepção do gosto amargo, com menores alterações na percepção dos gostos ácido e doce (HELMS *et al.*, 1995). O gosto amargo atribuído aos produtos à base de clorexidina, bem como a interferência na percepção de determinados sabores, normalmente persiste por algumas horas após a sua utilização (bochecho com os produtos enxaguatórios) (LOUREIRO *et al.*, 2004).

Tentando solucionar a problemática associada à clorexidina, a pesquisa por outras substâncias que atuassem no controle da placa bacteriana e gengivite foi impulsionada.

Um exemplo de outro agente antisséptico com uso profilático nas doenças periodontais como agente anti-placa é o triclosan (Figura 3). O triclosan é derivado fenólico sintético não iônico, de baixa toxicidade, utilizado em dentifrícios e enxaguatórios orais como agente anti-placa de atividade moderada (LYMAN; FURIA, 1969; SAXTON, 1986; JENKINS *et al.*, 1989). Possui um amplo espectro de ação antimicrobiana (CIANCIO, 2000), sem efeitos adversos relevantes documentados, porém foi indicado em um estudo *in vitro* a possibilidade de formação de clorofórmio quando avaliada em combinação com o cloro presente na água (RULE *et al.*, 2005).

Seu mecanismo de ação é a atuação na membrana citoplasmática das células microbianas, induzindo o extravasamento do conteúdo citoplasmático e posterior lise celular. Alguns autores sugerem que o triclosan possua outros mecanismos de ação, envolvendo a inibição da formação de metabólitos do ácido araquidônico (REGÖS; HITZ, 1974; WAALER; RÖLLA, 1992; RAMBERG *et al.*, 1995; GAFFAR *et al.*, 1995).



Triclosan (C₁₂H₇Cl₃O₂)
Peso molecular: 289,54 g/mol

Figura 3. Triclosan

Fonte: Preparado com ChemBioDraw Ultra 14.0® (ChemBioOffice 2014™)

Em relação à placa bacteriana, estudos indicam que após a utilização do triclosan pode se observar a diminuição da espessura da placa, com alterações em sua composição como a diminuição na quantidade de carboidratos e proteínas presentes, e retardo em sua maturação (GAFFAR *et al.*, 1990; JONES *et al.*, 1990). Apesar da descrição do efeito anti-placa do triclosan, a atividade na gengivite é mais pronunciada, sendo considerado por alguns autores que esta substância teria também um efeito anti-inflamatório, diferentemente da clorexidina (SAXTON; VAN DER OUDERAA, 1989; KJAERHEIM; WAALER, 1994; WAALER *et al.*, 1994). É reportada a ação anti-gengivite do triclosan, com ação inibitória em vias importantes para o processo inflamatório, com atuação em ciclo-oxigenase (COX) e lipo-oxigenase (LOX) (BARKVOLL; ROLLA, 1994; GAFFAR *et al.*, 1995; KJAERHEIM *et al.*, 1996).

Mesmo com a descrição desta possível atividade anti-inflamatória, o triclosan possui, aproximadamente, 65% da eficácia da clorexidina, sendo consequente maior utilização da clorexidina (MÜHLEMANN, 1973; JENKINS *et al.*, 1989). Estudos clínicos utilizando o triclosan observaram redução na placa bacteriana de 0 a 30% e na gengivite de 20 a 75% (SVATUN *et al.*, 1987, 1989, 1990; GARCIA-GODOY; 1989; STEPHEN *et al.*, 1990; CUBELLS *et al.*, 1991).

Pode ser formulado em enxaguatórios à 0,2%, e também em dentifrícios, porém apresenta atividade bactericida limitada devido à sua substantividade, sendo inferior à clorexidina (SHAPIRO *et al.*, 2002; ARWEILER *et al.*, 2003). Na forma de dentifrício, o tempo de retenção do triclosan na saliva é de até 8 horas e em mucosas de até 3 horas, com sua eliminação de forma mais evidente na primeira hora após uso (GILBERT; WILLIAMS, 1987). Já em forma de enxaguatório bucal, a

substantividade é ainda menor, sendo aproximadamente de 5 horas (JENKINS *et al.*, 1991). Visando corrigir este problema relacionado a menor substantividade, o triclosan vem sendo associado à outros compostos para aumentar a retenção do triclosan na cavidade oral, como o copolímero de ácido maléico e polivinilmetil-éter (PVM/MA), pirofosfato ou citrato de zinco (HERRERA; SERRANO, 2018). A associação do triclosan a 0,3% com o copolímero PVM/MA a 2% em dentifrícios maximiza sua substantividade para 12 horas, tornando-o similar à observada em produtos contendo clorexidina (GARCIA-GODOY; 1989; ADDY *et al.*, 1990; RAMBERG *et al.*, 1995; BINNEY *et al.*, 1997; FURUICHI *et al.*, 1999; ARWEILER *et al.*, 2002).

Alguns íons metálicos possuem atividade anti-placa relevante, como os de estanho (Sn^{2+} , como SnF_2), zinco (Zn^{2+}) e cobre (Cu^{2+}), devido à redução na atividade glicolítica das bactérias associadas à placa, com atraso no crescimento bacteriano, originado pela oxidação de grupamentos tióis presentes nas enzimas glicolíticas (RÖLLA; ELLINGSEN, 1994). Além da oxidação dos grupamentos tióis, outro mecanismo associado à estes íons metálicos que envolvem sua relação com o enxofre, é a capacidade de eliminação de compostos voláteis que contem enxofre (CH_3SH e H_2S) que são produzidos por bactérias Gram-negativas e associados à halitose e a inflamação gengival (VAN DER HOEVEN *et al.*, 1995; TONZETICH, 1995).

O estanho, associado ao fluoreto, originou o fluoreto estanhoso (SnF_2), substância utilizada em dentifrícios, géis e enxaguatórios orais há quase 80 anos, em concentração de 0,45% (HERRERA; SERRANO, 2018). É uma substância de difícil formulação devido à limitada estabilidade em soluções aquosas, estando mais presente em dentifrícios e géis (MILLER *et al.*, 1969). A ação na gengivite e placa é documentada porém um dos principais fatores limitantes para utilização desta substância é a coloração dental associada ao estanho (BRECX *et al.*, 1993; GUNSOLLEY, 2006; PARASKEVAS; VAN DER WEIJDEN, 2006).

O problema em relação à utilização de íons de estanho e cobre está associado à probabilidade de promover manchas nos dentes, devido a probabilidade de formação de sulfeto na superfície dentária. Entretanto, para os íons de zinco isto não é observado, considerando que o sulfeto de zinco possuir cor branca-acinzentada, o que não causaria manchas visíveis nos dentes (ELLINGSEN *et al.*, 1981).

Os íons de zinco podem ser utilizados em forma de solução para aplicação em enxaguatório oral e como fluido para irrigação e em dentifrícios. Os sais de zinco mais comumente estudados são o citrato, o lactato, o sulfato e o cloreto. O cloreto de zinco a 0,22% pode eliminar os compostos voláteis que contêm enxofre, levando a redução da halitose, da placa bacteriana e da inflamação gengival (GIERTSEN *et al.*, 1988; YAEGAKI, 1995; TONZETICH, 1995). A utilização isolada dos sais de zinco apresenta efeito anti-placa limitado mas quando em combinação com outras substâncias, é melhorada a substantividade e ação, por exemplo, em associação com triclosan, clorexidina e cloreto de cetilpiridínio (CPC) (HERRERA; SERRANO, 2018).

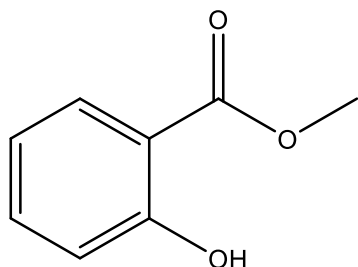
O zinco, na forma de citrato, foi utilizado em associação com o triclosan para avaliação do efeito na redução de placa e gengivite, sendo os resultados dos estudos controversos, indicando tanto redução pequena mas significativa quanto nenhum ganho em relação a redução de placa (SVATUN *et al.*, 1989; SVATUN *et al.*, 1990; PALOMO *et al.*, 1994; HIOE; VAN DER WEIJDEN, 2005; GUNSOLLEY, 2006).

Dentre os fluoretos, o fluoreto de sódio, presente em diversos dentifrícios, está mais associado à prevenção de cáries dentais, não demonstrando atividade na placa bacteriana (HERRERA; SERRANO, 2018).

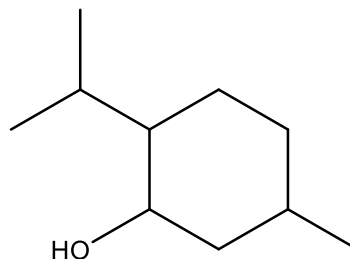
Os produtos naturais também fazem parte das substâncias utilizadas no controle da placa. Os extratos fitoterápicos vem sendo estudados afim de verificar a ação antimicrobiana aliada à ação anti-inflamatória de alguns produtos naturais. Alguns destes produtos são a sanguinarina (alcaloide componente da *Sanguinaria canadenses*), a *Echinacea* (*Echinacea angustifolia*; *Echinacea purpurea*), o óleo de melaleuca (*Melaleuca alternifolia*), entre outros. Os estudos clínicos apresentam resultados limitados e também contraditórios em relação à ação anti-placa e anti-gengivite dos produtos em uso isolado, porém com melhoria na atividade quando em associações diversas (MORAN; 1988; SCHERER *et al.*, 1998; QUIRYNEN *et al.*, 1990; ARWEILER *et al.*, 2000; SHAPIRO *et al.*, 2002; SAMUELS *et al.*, 2012; SUKHABOGI *et al.*, 2017).

Os óleos essenciais (OE – Figura 4) estão presentes em enxaguatórios orais comercializados com a finalidade anti-placa e anti-gengivite. Um exemplo é o Listerine® (Johnson & Johnson™, www.listerine.com), que possui em uma

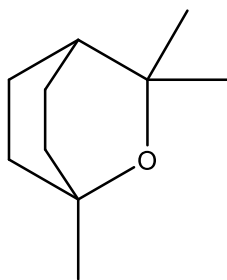
combinação de salicilato de metila (0,060%), mentol (0,042%), eucaliptol (0,092%) e timol (0,064%) com álcool em sua formulação original.



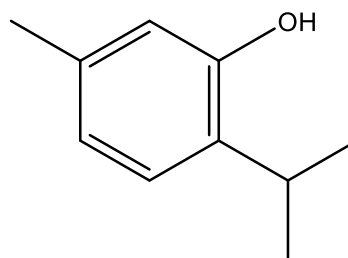
Salicilato de metila ($C_8H_8O_3$)
Peso molecular: 152,15 g/mol



Mentol ($C_{10}H_{20}O$)
Peso molecular: 156,27 g/mol



Eucaliptol ($C_{10}H_{18}O$)
Peso molecular: 154,25 g/mol



Timol ($C_{10}H_{14}O$)
Peso molecular: 150,22 g/mol

Figura 4. Óleos essenciais (OE)

Fonte: Preparado com ChemBioDraw Ultra 14.0® (ChemBioOffice 2014™)

Os mecanismos de ação dos OE descritos são a interferência na parede celular microbiana, a inibição de enzimas microbianas, a extração de endotoxinas e a ação anti-inflamatória, embasada na característica antioxidante dessas substâncias (FINE *et al.*, 1985; FIRATLI *et al.*, 1994; SEKINO; RAMBERG, 2005).

A permeação e atividade antimicrobiana *in vitro* em biofilme foi demonstrada para o enxaguatório oral contendo OE (FINE *et al.*, 2001; SHAPIRO *et al.*, 2002). A ação anti-placa e anti-gengivite foi comprovada por diversos estudos (LAMSTER, 1983; GORDON *et al.*, 1985; GROSSMAN *et al.*, 1989; OVERHOLSER *et al.*, 1990; BAROUTH *et al.*, 2003; CHARLES *et al.*, 2004; SHARMA *et al.*, 2004; STOEKEN *et al.*, 2007).

Porém, a coloração dentária é relatada como efeito adverso associado aos OE. Atualmente existem formulações sem adição de álcool disponíveis no mercado

pois, nos produtos de OE que contem álcool, é relatado sensação de ardor como efeito adverso.

A utilização adjunta de enxaguatórios contendo CHX ou OE às ações de higiene oral diária possui efeito benéfico e significativo na redução da placa bacteriana, sendo de $40,4 \pm 11,5$ para CHX e de $27,0 \pm 11,0$ para OE; e da gengivite, sendo de $28,7 \pm 6,5$ para CHX e de $18,2 \pm 9,0$ para OE (GUNSOLLEY, 2006; STOEKEN *et al.*, 2007).

Algumas revisões sistemáticas realizaram a comparação de enxaguatórios orais contendo óleos essenciais com os contendo clorexidina. Van Leeuwen e colaboradores (2011) relataram diferença significativa para ação anti-placa e coloração favorecendo a CHX mas sem diferença estatística para ação anti-gengivite. Gunsolley (2006) relatou diferenças significativas tanto para ação anti-placa quanto tendência para anti-gengivite favorecendo a CHX. De modo geral, os enxaguatórios contendo OE demonstram em torno de 60% dos efeitos de enxaguatórios contendo CHX tanto para ação na placa quanto para inflamação gengival.

Dentre os compostos de amônio quaternária, o cloreto de cetilpiridínio (CPC – Figura 5) foi avaliado tanto com uso isolado quanto em combinação com outros agentes anti-placa, sendo comercializado formulações contendo de 0,045 a 0,1% deste agente monocatiônico desde 1940 (NELSON; LYSTER, 1946; MARGARONE *et al.*, 1984; LIN *et al.*, 1991; SEGRETO, 2004; STOOKEY, 2004).

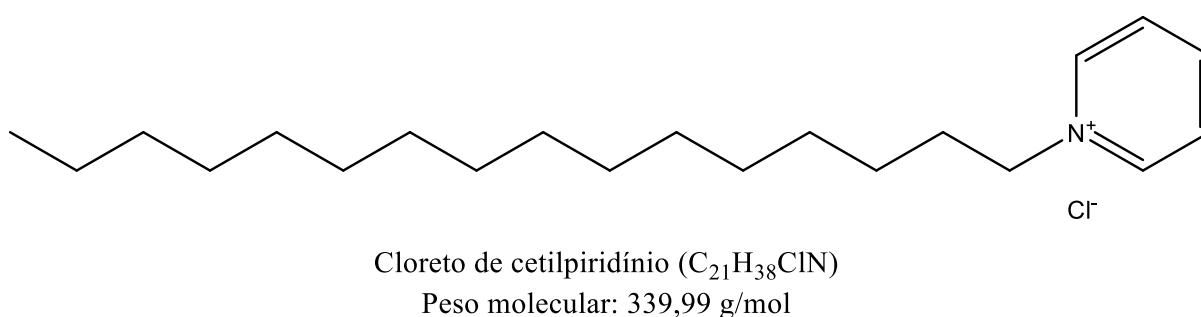


Figura 5. Cloreto de cetilpiridínio (CPC)

Fonte: Preparado com ChemBioDraw Ultra 14.0® (ChemBioOffice 2014™)

O mecanismo de ação do CPC é dependente da interação com a membrana bacteriana, interferindo no metabolismo e crescimento celular, levando à morte celular (MERIANOS, 1991; SMITH *et al.*, 1991). A substantividade é relativamente

curta, sendo de 3 a 5 horas na cavidade oral, devido à rápida absorção pela superfície oral (BONESVOLL; GJERMO, 1978; ROBERTS; ADDY, 1981).

Foram apresentados benefícios em relação à atividade anti-placa e anti-gengivite em formulações contendo CPC à 0,05% e 0,07% (ALLEN *et al.*, 1998; MANKODI *et al.*, 2005; STOOKEY *et al.*, 2005; GUNSOLLEY, 2006), mas sem superioridade em relação à CHX. Os efeitos adversos relatados são menos frequentes do que apresentados por formulações contendo CHX e incluem pigmentação dental e da língua, irritação transitória das gengivas e até ulcerações aftosas em alguns indivíduos (LOBENE *et al.*, 1979).

Dentre os derivados de pirimidina, a hexetidina (Figura 6) possui ação antimicrobiana contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, bem como contra *Candida albicans* e outros fungos (MENGHINI; SAPELLI, 1980; JONES *et al.*, 1997).

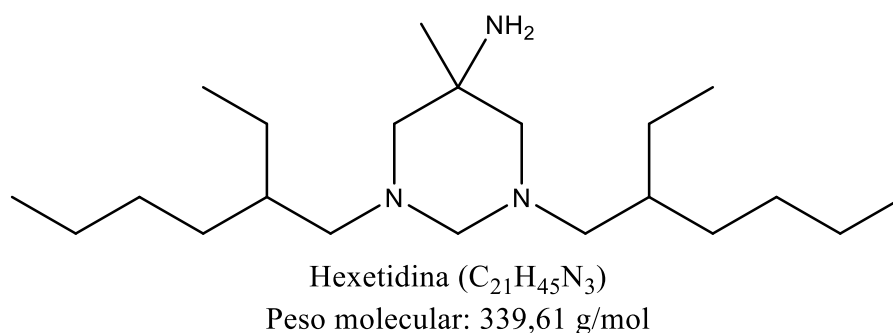


Figura 6. Hexetidina

Fonte: Preparado com ChemBioDraw Ultra 14.0® (ChemBioOffice 2014™)

Entretanto, a hexetidina apresenta uma substantividade muito baixa, podendo não chegar a ficar retida na cavidade oral por mais de 90 minutos (MCCOY *et al.*, 2000). Além disso, os efeitos adversos associados à ela incluem desde coloração dental até erosão da mucosa e alteração da glândula parótida (ADDY; MORAN, 1984; YUSOF, 1990; VAN DER WEIDJEN *et al.*, 2010).

A combinação do iodo com polímero sintético povidona origina o agente antimicrobiano iodopovidona, comumente utilizado de 1% a 5%. Porém, quando à 1%, possui limitadíssima substantividade, atuando por apenas 1 hora e apresentando uma ação anti-placa muito restrita, com pouca importância clínica (ADDY *et al.*, 1977; ADDY; WRIGHT, 1978; SAHRMANN *et al.*, 2010).

Existem muitas outras substâncias que foram e são estudadas para utilização como anti-placa e/ou anti-gengivite. Para seleção dos agentes químicos para

controle da placa, deve-se considerar a finalidade da intervenção (preventiva ou terapêutica), a duração da utilização (uso único, curto ou longo prazo) e situação clínica (HERRERA; SERRANO, 2018).

Quando necessária utilização em curto prazo com finalidade preventiva, como em situações pós-operatórias ou pós-traumáticas, a CHX é comumente recomendada, sendo os efeitos adversos compensados pelos benefícios no controle da placa devido à utilização por pouco tempo (HERRERA; SERRANO, 2018). Depois de procedimentos de raspagem e alisamento radicular a CHX também é indicada como forma de enxaguatório bucal (SANZ *et al.*, 1989; CHRISTIE *et al.*, 1998; ELEY, 1999), bem como os óleos essenciais (ZAMBON *et al.*, 1989; LASPISA *et al.*, 1994).

A utilização a curto prazo com finalidade terapêutica, por exemplo, durante a terapia periodontal, a CHX em forma de enxaguatório auxilia no controle da placa bacteriana, melhorando parâmetros clínicos e microbiológicos (FAVERI *et al.*, 2006; FERES *et al.*, 2009).

Em situações clínicas envolvendo indivíduos com deficiências, a CHX à 0,2% na forma de spray é indicada, com melhoria dos índices de placa e da saúde gengival (STORHAUG, 1977; FRANCIS *et al.*, 1987a; KALAGA *et al.*, 1989b; CLAVERO *et al.*, 2003).

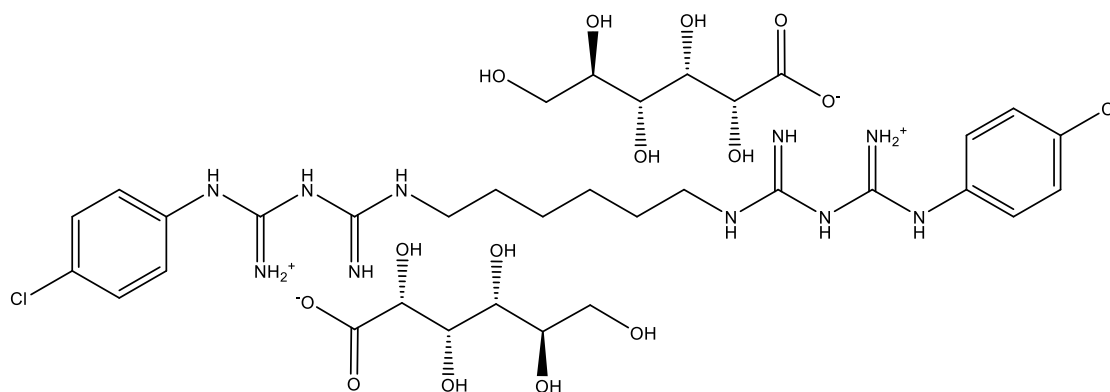
2.3 Clorexidina e seus sais – Utilização e Problemática

Conforme mencionado anteriormente, a clorexidina é considerada o agente antisséptico tópico mais eficaz e amplamente empregada para o controle da placa bacteriana e gengivite. A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) publicou recentemente um documento referente as soluções tópicas contendo clorexidina e seus sais (BRASIL, 2019). Como solução antisséptica tópica, o sal mais comumente utilizado é o gluconato ou digluconato de clorexidina, sendo a regulamentação deste produto dada pela Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 107, de 05 de setembro de 2016 (BRASIL, 2016). A regulamentação referente aos sais de clorexidina que podem ser utilizados em produtos de higiene pessoal, como os enxaguatórios bucais, e cosméticos é a RDC nº 29, de 1º de junho de 2012, sendo

autorizado o uso dos sais gluconato ou digluconato de clorexidina, diacetato de clorexidina e dicloridrato de clorexidina (BRASIL, 2012). Mais especificamente, os enxaguatório bucais também são regulamentados pela RDC nº 7, 10 de fevereiro de 2015 (BRASIL, 2015).

De acordo com o catálogo da Sigma-Aldrich® (Merck KGaA©) (Sigma-Aldrich, 2019), os produtos disponíveis comercialmente referentes a clorexidina são: clorexidina base; gluconato ou digluconato de clorexidina (considerados sinônimos); cloridrato ou dicloridrato de clorexidina (considerados sinônimos); e acetato ou diacetato de clorexidina (considerados sinônimos). Portanto, são disponibilizados comercialmente três sais de clorexidina.

Para o uso tópico é utilizado o sal mais solúvel, o digluconato de clorexidina (DGCHX – Figura 7) o qual possui baixa toxicidade e alta eficácia comprovada. Sua solubilidade em água a temperatura de 20°C é superior à 50% em termos de peso/volume (MERCK Index, 2013). Em relação à miscibilidade em solventes orgânicos, o DGCHX é miscível com etanol e acetona, sendo, respectivamente, não mais que 5 partes de etanol e 3 partes de acetona (USP 39, 2016; EP 9, 2016).



Digluconato clorexidina ($C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2C_6H_{12}O_7$)

Peso molecular: 897,77 g/mol

Figura 7. Digluconato clorexidina (DGCHX)

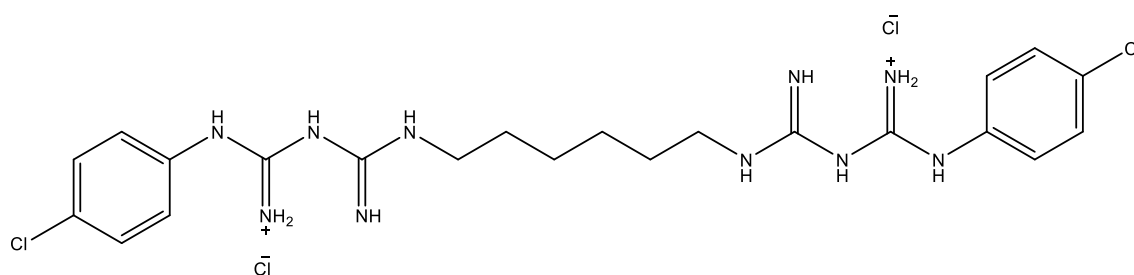
Fonte: Preparado com ChemBioDraw Ultra 14.0® (ChemBioOffice 2014™)

O digluconato de clorexidina pode ser utilizado com a finalidade antisséptica em produtos de higiene pessoal, como em enxaguatórios bucais, e em cosméticos, e também pode ser utilizado com a finalidade de desinfetante em diversas outras áreas, como a cirúrgica (BRASIL, 2012; 2015; 2016; MERCK Index, 2013).

O DGCHX é utilizado na cavidade oral em concentrações variáveis, normalmente de 0,12% ou 0,2% em enxaguatório e géis, e até 2% em demais apresentações (KRAMER *et al.*, 2016; VIDAL *et al.*, 2017). A sua concentração usual como agente anti-placa e para prevenção tanto da placa quanto da gengivite nos géis dentais é de 1%, nos sprays orais é de 0,2%, e nos enxaguatórios orais é de 0,1 a 0,2% (BRAYFIELD, 2017).

Porém, assim como a clorexidina base (CHX), o DGCHX apresenta alguns efeitos adversos que podem levar a interrupção de um tratamento, como: irritação da mucosa bucal; gosto amargo de difícil mascaramento; alteração reversível no paladar, interferindo na percepção de gostos; amarelamento e manchas nos dentes, língua e restaurações; aumento na deposição do cálculo salivar; entre outros (FLÖTRA *et al.*, 1972; LÖE *et al.*, 1976; FOOTE *et al.*, 1994; TILLIS, 1999).

Outro sal de clorexidina utilizado é o dicloridrato de clorexidina (DCCHX - Figura 8), sendo este um dos sais de clorexidina que possuem autorização da ANVISA para utilização em produtos de higiene pessoal (BRASIL, 2012). O dicloridrato possui baixa solubilidade em água, sendo de 0,06 g da substância para 100 mL de água a 20°C, sendo muito ligeiramente solúvel em etanol e ligeiramente solúvel em propilenoglicol (EP 9, 2016; MERCK Index, 2013).



Dicloridrato clorexidina ($C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2HCl$)

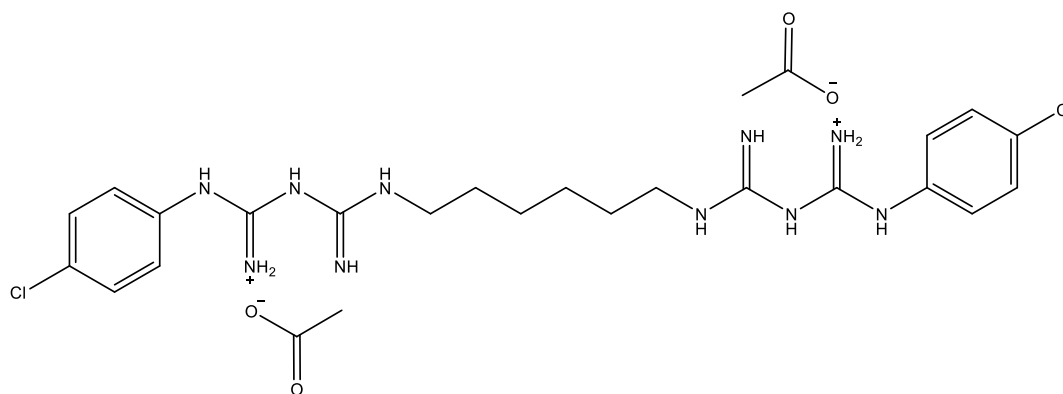
Peso molecular: 578,38 g/mol

Figura 8. Dicloridrato clorexidina (DCCHX)

Fonte: Preparado com ChemBioDraw Ultra 14.0® (ChemBioOffice 2014™)

O diacetato de clorexidina é outro sal de clorexidina disponível comercialmente (DACHX - Figura 9). Comparado ao dicloridrato, o diacetato é mais solúvel em água, sendo 1,9 g deste sal para 100 mL de água a 20°C, classificado como

moderadamente solúvel (USP 39, 2016; MERCK Index, 2013). Este sal também é solúvel em etanol e em propilenoglicol (MERCK Index, 2013).



Diacetato clorexidina ($C_{22}H_{30}Cl_2N_{10} \cdot 2C_2H_4O_2$)

Peso molecular: 625,56 g/mol

Figura 9. Diacetato clorexidina (DACHX)

Fonte: Preparado com ChemBioDraw Ultra 14.0® (ChemBioOffice 2014™)

O diacetato de clorexidina, em forma de goma de mascar, foi avaliado para verificação da ação anti-placa e anti-gengivite (AINAMO; ETEMADZADEH, 1987; AINAMO *et al.*, 1990; SMITH *et al.*, 1996). Foi relatado a possibilidade de menor manchamento dos dentes ao se utilizar o diacetato em forma de goma de mascar (AINAMO; ETEMADZADEH, 1987) também quando comparado ao digluconato em forma de enxaguatório bucal (SMITH *et al.*, 1996), mas ainda assim com problemas relacionados ao paladar, como gosto desagradável após utilização (AINAMO; ETEMADZADEH, 1987; AINAMO *et al.*, 1990).

Em termos de solubilidade em água dos sais comercialmente disponíveis de clorexidina, temos, em ordem crescente: dicloridrato < diacetato < digluconato.

Independentemente da forma farmacêutica utilizada para veiculação da clorexidina na forma de seus sais solúveis, sendo o mais usual o digluconato de clorexidina, os efeitos adversos relatados pelos pacientes, referentes à promoção de manchas e alterações no paladar, limitam o tempo de utilização destes produtos, não sendo viáveis para utilização prolongada, como forma de prevenção da formação de placa e gengivite (FLÖTRA *et al.*, 1971; ADDY, 1986; SMITH *et al.*, 1996).

Outro fator que corrobora para irritação da mucosa é que grande parte dos enxaguatórios bucais comerciais, inclusive aqueles que contêm clorexidina, possuem álcool etílico em sua composição (BOLANOWSKI *et al.*, 1995), sendo

observado que, com a administração por 30 dias de enxaguatório bucal contendo álcool, é aumentada a frequência de micronúcleos e anomalias nucleares, evidenciando danos ao DNA celular (ZAMORA-PEREZ *et al.*, 2013).

Portanto, o uso da clorexidina para prevenção e tratamento de problemas bucais por tempo prolongado possui um entrave que é o aparecimento de efeitos adversos que levam ao abandono da terapia. O desenvolvimento farmacotécnico é insuficiente para corrigir ou mascarar os problemas da clorexidina, utilizada na forma de digluconato nos produtos comerciais, portanto, foi desenvolvido um novo sal, visando diminuição dos efeitos adversos e melhoria na qualidade de vida dos pacientes (MENEGON, 2005).

O tetrapalmitato de clorexidina (TPCHX – Figura 10) possui em sua estrutura cadeias apolares que resultam em aumento da hidrofobicidade quando comparado ao DGCHX, tendo como consequência a diminuição na solubilidade em água desse composto (MENEGON, 2005). A maior hidrofobicidade ($\log P$ TPCHX = 4,0) pode gerar uma melhora na atividade antimicrobiana (WARNER *et al.*, 1979).

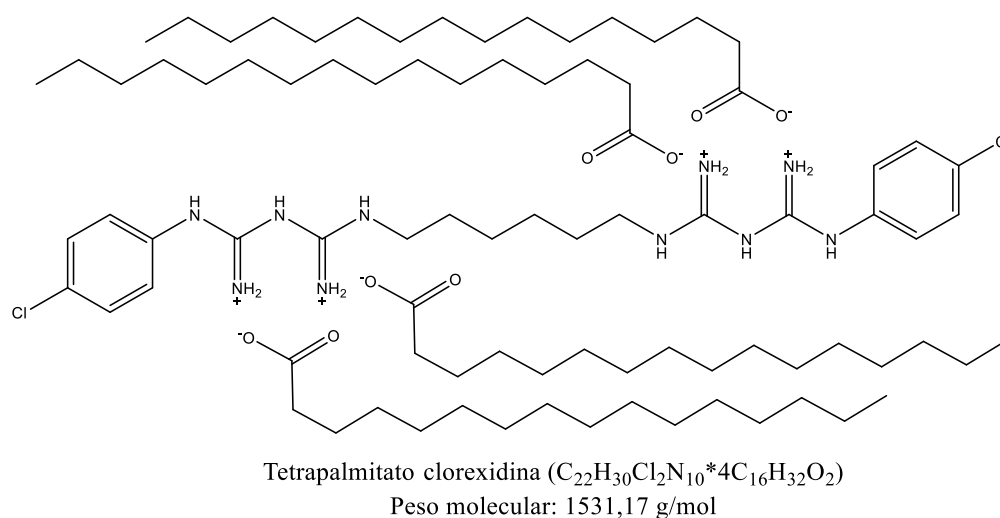


Figura 10. Tetrapalmitato clorexidina (TPCHX)

Fonte: Preparado com ChemBioDraw Ultra 14.0® (ChemBioOffice 2014™)

Menegon (2009) realizou alguns ensaios *in vitro* para avaliar o potencial antimicrobiano e o efeito adverso de manchas bucais; e *in vivo* para avaliar os efeitos adversos relacionados ao paladar e a cinética de eliminação da cavidade bucal de formulações contendo TPCHX.

Dentre os resultados, foi observado que o TPCHX possui atividade cariostática *in vitro* contra *Streptococcus mutans* melhor do que a clorexidina base (CHX), mostrando que mesmo o sal tetrapalmitato sendo insolúvel em meio aquoso, é preservada a atividade antimicrobiana da clorexidina. A determinação da concentração mínima inibitória (CMI) foi realizada *in vitro*, sendo o TPCHX apresentando atividade bacteriostática e bactericida em concentrações molares cerca de 50% menores que as respectivas para a CHX. A atividade bactericida para CHX base foi observada em 0,031 mM, sendo a CMI = 0,062; e de 0,08 mM para TPCHX, sendo a CMI = 0,016. A atividade bacteriostática foi observada em 0,002 mM para CHX base, sendo a CMI = 0,004; e de 0,001 mM para TPCHX, sendo a CMI = 0,001.

No mesmo estudo também foi avaliado *in vitro* o potencial de depósito de cromóforos alimentares na superfície bucal. Utilizando placas de metilmetacrilato para mimetizar o esmalte dentário e solução padrão de chá preto como fonte de cromógenos, foi estimada a capacidade de formação complexos amarelados da clorexidina seus sais com cromóforos alimentares. O TPCHX apresentou um mínimo desenvolvimento de coloração quando comparado ao produzido pela CHX (também insolúvel em meio aquoso) e pelo DGCHX. Foi indicado por este teste uma grande tendência da CHX e do DGCHX em desenvolver manchas na superfície bucal, enquanto que TPCHX este efeito foi reduzido em mais de 96% quando comparado com a CHX base e de 40% em relação a DCHX. O TPCHX obteve quase que o mesmo valor observado para a água destilada, que foi o controle negativo nesse teste, indicando a não propensão da promoção de manchas por este sal.

Com os grupamentos guanidínicos completamente ionizados, a película salivar contendo TPCHX interage menos com alimentos e bebidas, caracterizando uma menor propensão ao desenvolvimento de manchas bucais, sendo este um dos principais problemas relacionados ao uso prolongado de clorexidina (MENEGON, 2009).

A avaliação de possíveis alterações em reconhecimento dos gostos foi realizada *in vivo* no mesmo estudo, através do teste de reconhecimento dos gostos básicos. Foi comparado a influência do TPCHX em relação à CHX e ao DGCHX, na identificação dos gostos básicos como salgado, doce, amargo, azedo e umami em um ensaio realizado com 9 voluntários adultos (5 do sexo masculino e 4 do sexo feminino), com idade entre 20 e 32 anos. Os voluntários foram treinados

previamente para reconhecer cada gosto básico corretamente. O ensaio propriamente dito foi realizado utilizando solução de CMC a 0,2% (controle negativo), DGCHX (controle positivo), CHX 0,07% e TPCHX 0,4% em solução de CMC a 0,2%. Os resultados obtidos para TPCHX não apresentaram diferença significativa com o grupo controle negativo, comprovando não houve interferência em relação à percepção dos gostos influenciados pela clorexidina (sais e quinina) com a utilização da solução contendo o sal TPCHX (MENEGON, 2009).

O aumento da hidrofobicidade do TPCHX resultou em redução da percepção do gosto amargo da clorexidina, devido à menor interação com as papilas gustativas. Com isso foi possível notar a diminuição na interferência de reconhecimento dos gostos básicos quando utilizado o sal TPCHX, caracterizando este sal como insípido (MENEGON, 2005, 2009).

O estudo cinético *in vivo* de eliminação da cavidade oral realizado ainda em 2009, foi observado que o perfil de eliminação do sal TPCHX em formulação contendo carboximetilcelulose (CMC) e polivinilpirrolidona (PVP). O resultado desta formulação contendo o TPCHX foi semelhante ao produto comercial contendo DGCHX, indicando que, com auxílio dessa formulação, foi possível aumentar o tempo de retenção do sal TPCHX na cavidade oral, mesmo que seus grupamentos guanidínicos não estejam disponíveis para interação com a superfície bucal. Foi mencionado que essa formulação contendo o CMC + PVP favoreceria uma provável formação de um “filme protetor”, o qual impediria que o TPCHX fosse facilmente eliminado pela saliva e água, resultando em maior tempo de permanência na cavidade oral, sendo então suficiente para apresentar atividade bacteriostática e/ou bactericida (MENEGON *et al.*, 2011).

O tempo de retenção na cavidade bucal deste novo sal foi determinado por Menegon (2005), através de um estudo farmacocinético preliminar para verificar a velocidade de eliminação da cavidade oral pela ação da saliva em um voluntário do sexo masculino. Após 12 horas à administração, a concentração do sal TPCHX na saliva foi superior comparado a DGCHX, mesmo após alimentação do voluntário e escovação dental, indicando um aumento na retenção do sal TPCHX na cavidade bucal.

Em 2009, Menegon realizou novo estudo cinético de eliminação da cavidade bucal *in vivo* com três voluntários. Alguns critérios de inclusão foram: não ser

fumante e não utilizar enxaguatórios bucais frequentemente. A cinética de eliminação foi realizada comparando-se as preparações contendo o TPCHX com o produto comercial contendo DGCHX em relação ao tempo de permanência na cavidade oral. Através de amostras de saliva, coletadas após 15, 30, 45, 60 e 90 min ao enxágue bucal com 30 mL da preparação ensaiada (TPCHX à 0,2 e 0,3% em 5 preparações distintas: água; 0,2% de carboximetilcelulose (CMC); 0,2% de hidroximetilcelulose (HMC); 0,2% de CMC com 0,4% de polivinilpirrolidona (PVP), e 0,2% de HMC com 0,4% de PVP), a quantidade do composto recuperado foi medido por CLAE. Para as formulações de TPCHX contendo PVP foi observado velocidade de eliminação da clorexidina da superfície bucal após 90 min sem diferença estatística do grupo DGCHX (DGCHX apresentou concentração de 17,9 µg/mL; TPCHX+PVP+CMC de 16,8 µg/mL; e TPCHX+PVP+HMC 19,9 µg/mL; após 90 minutos) mas com tendência positiva (médias para DGCHX e para as formulações contendo PVP foram iguais a um nível de significância de 5%), indicando que a formulação contendo PVP serviu, aparentemente, como um suporte ao TPCHX, prolongando sua permanência na boca, se assemelhando à cinética de eliminação do DGCHX. Uma hipótese estabelecida foi que nas formulações com o polímero PVP seria formada uma camada ligada eletrostaticamente à película salivar, aumentando a resistência à remoção da clorexidina pela atividade salivar.

Neste mesmo estudo foi realizado estudo reológico das formulações contendo TPCHX para avaliar o comportamento de fluxo das soluções suspensoras empregadas no ensaio cinético acima mencionado, medindo através da avaliação do fluxo destas ao serem submetidas a tensões de cisalhamento. A viscosidade das soluções analisadas foram muito baixas, estando próximas a zero Pas, o que foi considerado como bastante desejável para o preparo de um enxaguatório bucal. Como a área de histerese não foi aumentada, foi sugerido que algum outro efeito estaria ocorrendo em paralelo para resultar na melhora no perfil de eliminação salivar, o que reforçaria a hipótese da formação de um filme contendo o sal sobre a película salivar.

Com base nos estudos anteriores referentes ao tetrapalmitato de clorexidina, tendo este sal resultados promissores em relação à sua utilização clínica quando comparado ao digluconato de clorexidina, foi sugerido por Menegon (2009) a apresentação farmacêutica composta por 0,2% de CMC, 0,4% de PVP e 0,3% de TPCHX. A utilização desta concentração de TPCHX é relacionada ao fato de esta

ser equimolar à concentração de DGCHX, ou seja, a concentração molar de clorexidina é igual tanto na utilização de 0,3% do TPCHX quanto 0,12% do DGCHX. Assim podemos observar neste estudo a ação dos diferentes sais em mesma concentração molar de clorexidina.

3. OBJETIVOS

O objetivo geral do presente trabalho foi a otimização da síntese do tetrapalmitato de clorexidina (TPCHX), o preparo do enxaguatório bucal contendo 0,3% deste sal e avaliação da atividade anti-placa com seu uso diário, em ensaio clínico randomizado cruzado.

3.1 Objetivos Específicos

- Otimização da síntese do sal e caracterização química do tetrapalmitato de clorexidina;
- Preparo do enxaguatório bucal contendo tetrapalmitato de clorexidina a 0,3%;
- Avaliação do efeito da utilização diária (duas vezes ao dia, por duas semanas) do enxaguatório bucal contendo tetrapalmitato de clorexidina a 0,3%, em participantes da pesquisa.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Materiais

Obtenção do sal tetrapalmitato de clorexidina: clorexidina base (Sigma-Aldrich), ácido palmítico (Sigma-Aldrich), tetrahidrofurano (THF - Sigma-Aldrich).

Formulação enxaguatório: carboximetilcelulose sódica (CMC - Synth), polivinilpirrolidona (PVP K-30 - Synth).

Em todos os ensaios, a solução de digluconato de clorexidina (DGCHX) a 0,12% se refere ao produto comercial PerioGard®.

4.2 Métodos

4.2.1 Obtenção do sal tetrapalmitato de clorexidina

A síntese para obtenção do tetrapalmitato de clorexidina (Figura 10) foi realizada baseada na metodologia desenvolvida por Menegon (2005), com alterações visando a otimização do rendimento sintético e pureza, mantendo-se a proporção de 4:1 de ácido palmítico e clorexidina base (Figura 11).

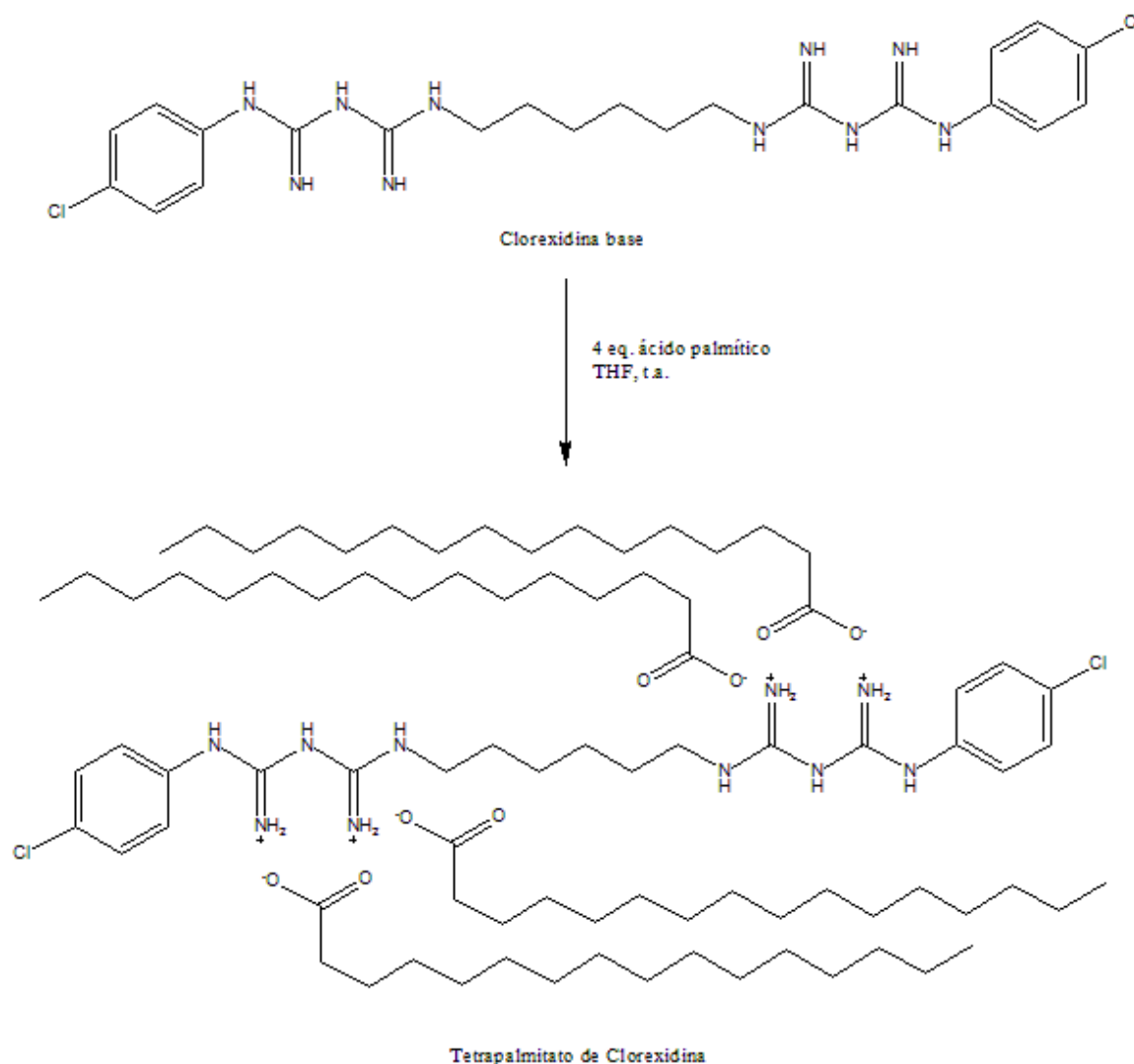
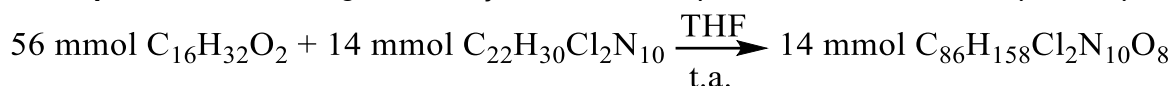


Figura 11. Síntese tetrapalmitato de clorexidina (TPCHX)

Fonte: Autoria própria (utilizando o programa ChemBioDraw Ultra 14.0® - ChemBioOffice 2014™)

Metodologia otimização: Foi adicionado 56 mmol de ácido palmítico (14,336 g) juntamente com 14 mmol de clorexidina base (7,070 g) em 250 mL de tetrahidrofurano (THF), sob agitação em temperatura ambiente, por 10 minutos, até a completa solubilização. Após o qual, o solvente foi naturalmente evaporado em capela, em temperatura ambiente para obtenção de um produto sólido branco, livre de impurezas e com rendimento de 100% (Esquema 1).

Esquema 1. Metodologia otimização síntese tetrapalmitato de clorexidina (TPCHX)



Fonte: Autoria própria (utilizando o programa ChemBioDraw Ultra 14.0® - ChemBioOffice 2014™)

4.2.2 Caracterização estrutural

4.2.2.1 Análise da faixa de fusão (PF)

As análises de faixa de fusão aparente (PF) foram realizadas em triplicada, utilizando-se dois equipamentos medidores de ponto de fusão: aparelho de Ponto de Fusão Microprocessado da Quimis, modelo Q-340M; e Aparelho de Ponto de Fusão Stuart Scientific, modelo SMP3.

4.2.2.2 Espectrofotometria no Infravermelho (IV)

Para as análises por infravermelho (IV) foi utilizado o espectrofotômetro de infravermelho da marca Shimadzu, modelo FTIR-8300, utilizando-se pastilhas de KBr. A varredura espectral foi feita entre 400 a 4000 cm^{-1} .

4.2.2.3 Espectrofotometria de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Para as análises de RMN de Hidrogênio (RMN H^1) foi utilizado o equipamento Espectrômetro Bruker Avance III HD 600 (14,1 T), de 600MHz, sendo as análises realizadas no Instituto de Química da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (IQ-UNESP).

4.2.2.4 Espectrofotometria no Ultravioleta (UV)

Para as análises de espectrofotometria no Ultravioleta (UV), as absorções foram medidas em espectrofotômetro UV-VIS da marca Hitachi, modelo U-2001, utilizando-se cubeta de quartzo de 1 cm. Como solvente foi utilizado etanol absoluto e as medidas de absorção foram realizadas a partir de solução com concentração de

20×10^{-6} mol/L. Foi realizada a varredura das absorções no espectro de UV entre 250 e 450 nm.

4.2.3 Preparação enxaguatório bucal

A preparação do enxaguatório bucal contendo tetrapalmitato de clorexidina foi feita em forma de suspensão aquosa, utilizando 0,2% de CMC, 0,4% de PVP K-30 e 0,3% de TPCHX, conforme sugerido por Menegon (2009). A adição de coloração (corante azul) e aroma (aroma menta líquido) foi realizada visando aproximação de cor e aroma em relação produto do grupo comercial Periogard®, para reduzir a possibilidade de identificação de qual produto estava sendo testado pelo participante.

4.2.4 Ensaio Clínico Randomizado

Para avaliação dos efeitos do enxaguatório bucal contendo tetrapalmitato de clorexidina (TPCHX) a 0,3% em comparação ao padrão-ouro e controle positivo digluconato de clorexidina a 0,12% (DGCHX – Periogard®), foi realizado um estudo clínico randomizado controlado cruzado, duplo-cego, com 2 meses de acompanhamento, incluindo pausa temporal de 1 mês (*washout*) sendo a exposição à nova formulação de 2 semanas seguidas dentro o tempo total de observação.

4.2.4.1 Universo da Pesquisa

A pesquisa foi desenvolvida na Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) de Araraquara/SP, sob a supervisão da Profa. Dra. Rosemary Adriana Chierici Marcantonio do laboratório de Periodontia do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia, com atendimento dos participantes nesta unidade (Clínica de Periodontia). O estudo, protocolos de acompanhamento e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram aprovados através da Plataforma Brasil sob número do processo CAAE 77213617.3.0000.5426, pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) de Araraquara/SP (Instituição proponente) e sob

número do processo CAAE 77213617.3.0001.5426 pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) de Araraquara/SP (Instituição coparticipante) (Anexos 1 e 2); anexado e publicado no ReBEC (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos), sob nº RBR-6347fv (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-6347fv/> - Anexo 3).

4.2.4.2 Tamanho e poder da amostra

Para determinar o tamanho e poder amostral deste estudo clínico piloto, foi realizada busca na literatura por estudos recentes que apresentavam o desenho cruzado (*crossover*) e utilizavam enxaguatórios bucais com a finalidade de atividade anti-placa (RAHMAN *et al.*, 2014; MARCHETTI *et al.*, 2017).

Para calcular o poder de nosso estudo, foi determinado como principal desfecho o Índice de Placa (IP - SILNESS; LÖE, 1964), considerando a metodologia clínica do tipo randomizado cruzado e a variabilidade individual possivelmente encontrada nos resultados. Considerando $\alpha=0,05$ e poder de estudo de 0,95 ($1-\beta=0,95$), foi determinada a necessidade de uma amostra de pelo menos dezesseis (16) participantes recebendo cada tratamento. Portanto, para o nosso estudo clínico foram selecionados ao menos vinte (20) participantes, considerando a possibilidade de desistência de seguimento.

4.2.4.3 Fluxograma do Estudo

O fluxograma do estudo está representado a seguir (Figura 12).

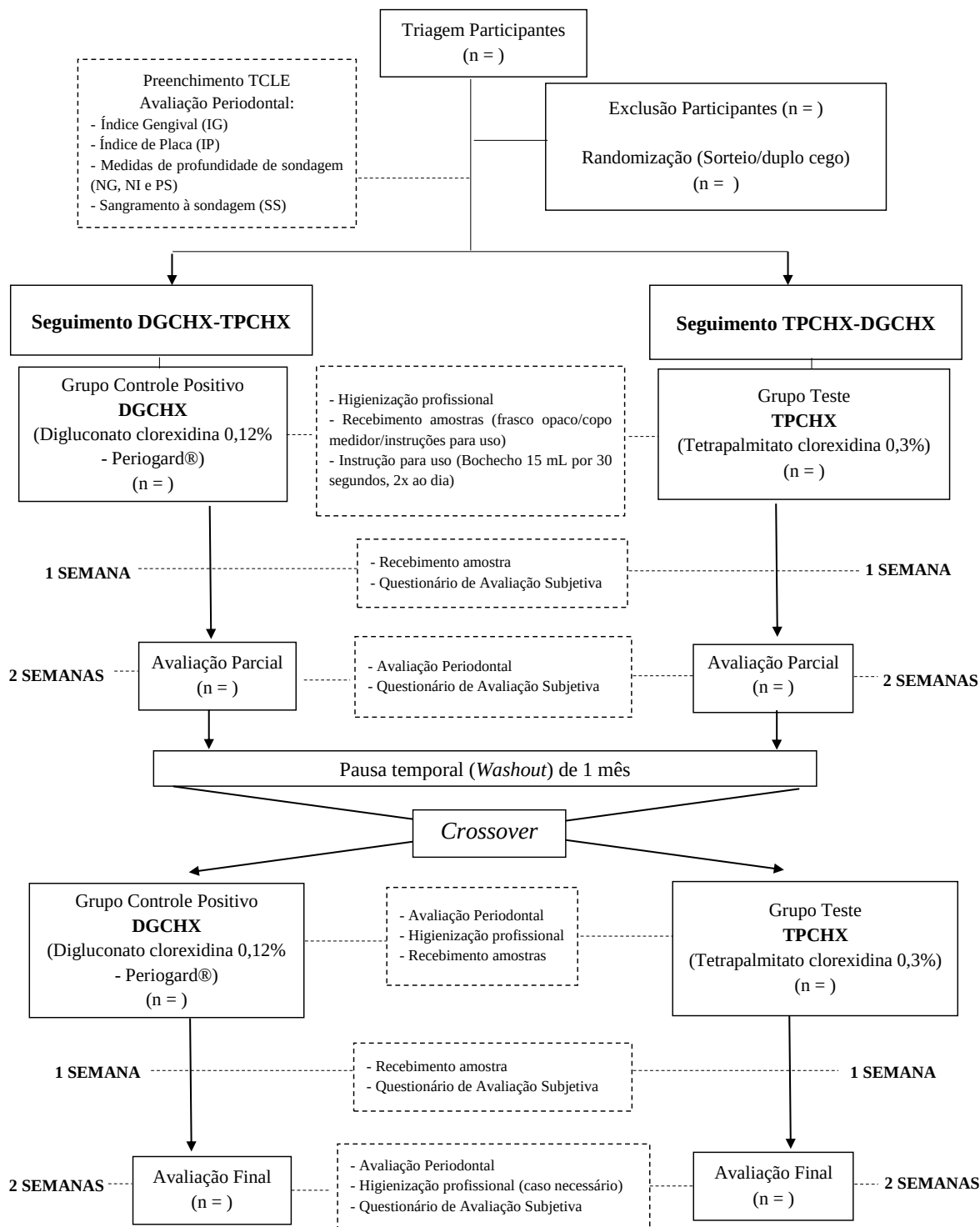


Figura 12. Fluxograma do Estudo Clínico Randomizado Cruzado

Fonte: Autoria própria

Foram selecionados participantes atendidos pela Clínica de Periodontia da Faculdade de Odontologia de Araraquara (UNESP), com idade entre 20 a 60 anos, de ambos os sexos, que apresentem placa bacteriana generalizada (> 30% dos sítios avaliados) e diagnóstico de gengivite (AAP, 1999). Os participantes foram

informados sobre o estudo e convidados a participar (Apêndice 1). Os participantes que desejaram ingressar no estudo foram instruídos ao preenchimento do TCLE em duas vias, uma retida pela pesquisadora e outra pelo participante.

4.2.4.4 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão foram:

- I. Presença de placa bacteriana (em 30% ou mais dos sítios);
- II. Apresentar diagnóstico comprovado de gengivite (APP, 1999);
- III. Presença de pelo menos 5 dentes em cada hemi-arcada;
- IV. História negativa de uso de antibiótico nos últimos seis meses antecedentes ao estudo ou durante o mesmo;
- V. História negativa de uso de anti-inflamatórios (esteroides ou não-esteroides) nos últimos três meses antecedentes ao estudo ou durante o mesmo.

4.2.4.5 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- I. Ter recebido tratamento periodontal nos últimos doze meses;
- II. Apresentar condição sistêmica que interfira no processo saúde-doença;
- III. Estar gestante ou amamentando;
- IV. Ser fumante;
- V. Apresentar alergia a clorexidina;
- VI. Apresentar prótese parcial removível ou prótese fixa/restaurações mal adaptadas, bem como aparelho ortodôntico;
- VII. Não comparecimento para retirada da amostra, preenchimento de questionários e/ou avaliações periodontais.

4.2.4.6 Protocolo Clínico do Estudo

Após a seleção dos participantes, exames clínicos periodontais foram realizados por examinador treinado e cego para o tratamento que foi realizado. A avaliação clínica foi realizada utilizando uma série de parâmetros que poderiam

indicar alterações na formação da placa bacteriana e na gengivite, sendo este o foco do estudo clínico.

Exames clínicos foram realizados em todos os dentes, sendo 6 sítios por dente, 3 sítios na superfície vestibular e 3 na lingual. Foram determinados o índice gengival (IG - LÖE, 1967), índice de placa (IP – SILNESS; LÖE, 1964), medidas de profundidade de sondagem (PS), nível gengival (NG) e nível de inserção clínica (NI) e o sangramento à sondagem (SS – AINAMO; BAY, 1975), utilizando sonda milimetrada do tipo Willians / 23 (Millenium®). A raspagem da placa bacteriana supragengival (limpeza) foi realizada com auxílio do aparelho de ultrassom (Dabi Atlante®).

Todos os exames foram realizados por examinador previamente calibrado e sem conhecimento dos tratamentos, e as medidas anotadas em ficha própria.

A avaliação do estado de higiene oral foi realizada seguindo o índice de placa (IP) (SILNESS; LÖE, 1964), avaliando principalmente a quantidade (espessura) da placa bacteriana supragengival, considerando sua importância para gengivite, de acordo com as seguintes graus e critérios:

- Grau 0: Ausência de placa bacteriana;
- Grau 1: Uma película fina de placa é detectada na margem gengival, apenas observada com auxílio de uma sonda ou explorador através das superfícies dentárias;
- Grau 2: Acúmulo moderado com depósito leve nos margem gengival, nos dentes e nos espaços interdentais, visível clinicamente;
- Grau 3: Abundância de placa na margem gengival, nos dentes e nos espaços interdentais. Pode haver cálculos.

A avaliação da inflamação gengival através do índice gengival (IG) (LÖE, 1967), foi classificada através dos graus:

- Grau 0: Gengiva normal.
- Grau 1: Inflamação leve. Ligeira alteração de cor e edema, sem sangramento na sondagem.
- Grau 2: Inflamação moderada. Vermelhidão, edema, hipertrofia, sangramento na sondagem.
- Grau 3: Inflamação grave. Vermelhidão acentuada, edema e ulceração. Tendência à sangramentos espontâneos.

O sangramento à sondagem (SS) (AINAMO; BAY, 1975) foi determinado pela presença (+) ou ausência (–) de sangramento observado durante 30 segundos, após a primeira inserção da sonda na bolsa periodontal. O índice foi calculado dividindo o número de faces com sangramento pelo número de faces total, multiplicando por 100 para se expressar o valor em porcentagem.

As avaliações de medidas de profundidade de sondagem (PS), nível gengival (NG) e nível de inserção clínica (NI) e o sangramento à sondagem (SS), foram realizadas utilizando sonda milimetrada.

A profundidade à sondagem (PS) é a “medida da margem gengival até o ponto mais apical de penetração da sonda; relativamente imprecisa” (WOLF *et al.*, 2006, p.171); o nível de inserção clínico (NI) é a medida “da junção cimento-esmalte (JCE) até o ponto mais apical de penetração da sonda; mais preciso” (WOLF *et al.*, 2006, p.171); e a recessão gengival é mensurada “do limite esmalte-cimento até a margem gengival” (WOLF *et al.*, 2006, p.171).

Os participantes foram divididos randomicamente através de sorteio utilizando o site online e gratuito www.randomizer.org (URBANIACK & PLOUS, 2013) em 2 grupos: Grupo DGCHX (digluconato de clorexidina 0,12%, Periogard®) e Grupo TPCHX (tetrapalmitato de clorexidina 0,3%). Como a metodologia deste estudo foi a de um estudo clínico cruzado, era necessário iniciar, ao mínimo, 10 participantes em cada grupo utilizando um dos dois produtos na primeira etapa e, após pausa temporal, utilizando o outro produto na segunda etapa, sendo que todos utilizariam tanto a substância teste (TPCHX) quanto o controle positivo (DGCHX). O seguimento clínico foi definido como dois braços, DGCHX-TPCHX e TPCHX-DGCHX, indicando primeiro qual o produto utilizado na primeira etapa, seguido do produto utilizado na segunda etapa.

Neste momento os participantes foram orientados a realizar controle de placa somente com escovas, cremes dentais e fio dental. Todos os participantes foram ensinados como realizar essa limpeza prévia, bem como o uso do produto. Os participantes foram orientados a realizar bochechos com 15 mL do produto, por 30 segundos, 2 vezes ao dia (manhã e noite), durante 2 semanas seguidas. Foi instruído que fosse aguardado cerca de 10 minutos após a escovação para utilização dos produtos e a proibição de comer ou beber por pelo menos 10 minutos após o bochecho (SANTOS *et al.*, 2017).

As amostras foram fornecidas a cada sete dias em frascos opacos, com etiqueta codificada e copo medidor de 15 mL. A amostra continha quantidade suficiente para as aplicações diárias porém com conteúdo total variado, para acompanhamento da utilização correta ou não. Após o retorno do participante, era recolhido o frasco com amostra que tinha sido utilizado durante a semana anterior para verificação do volume restante.

Os participantes foram instruídos a retornar após 1 semana da primeira utilização para recebimento de novo frasco com a amostra e preenchimento de um questionário denominado "Questionário 'Satisfação e Utilização'" (Apêndice 2) para avaliação subjetiva sobre o uso e possíveis problemas relacionados ao produto.

Após as duas semanas do início de cada etapa do estudo, foram realizados novos exames clínicos e os participantes responderam novamente o questionário sobre o produto. Após finalização da primeira etapa, foi realizado uma pausa temporal para garantir a não interferência nas avaliações pelo produto anteriormente utilizado.

Após um mês (*washout*), os participantes retornaram, novos exames clínicos foram realizados e, neste momento, houve a troca de grupo (*crossover*), na qual os participantes do grupo DGCHX passaram a utilizar a TPCHX (seguimento DGCHX-TPCHX) e vice-versa (seguimento TPCHX-DGCHX). As aplicações e períodos de utilização foram os mesmos da primeira fase do estudo. Após duas semanas do início da segunda etapa, foram realizados novos exames clínicos, igualmente realizados na primeira etapa. Na última avaliação do estudo, se caso fosse necessário, era realizada a última raspagem supragengival.

4.2.4.7 Variáveis do Estudo

Algumas variáveis do estudo foram a perda de participantes ao longo do seguimento por desistência, não comparecimento nos períodos pré-estabelecidos ou no caso de situações que entrariam nos critérios de exclusão, como em casos de utilização de antibióticos e/ou anti-inflamatórios.

4.2.4.8 Desfechos e Hipóteses

O desfecho primário foi a redução relativa do índice de placa (IP); e os desfechos secundários foram redução relativa do índice gengival (IG) e do sangramento à sondagem (SS), bem como incidência de efeitos adversos e desfechos centrados nos participantes, com o uso do enxaguatório contendo o produto teste (TPCHX à 0,3%) quando comparado ao controle positivo e padrão-ouro (DGCHX à 0,12% - Periogard®) em mesmo período e frequência.

Portanto, a hipótese que não há diferença estatística entre os grupos teste e controle principalmente em relação à prevenção de formação de placa, e também a gengivite, indica a manutenção do perfil anti-placa associado aos produtos à base de clorexidina, assemelhando o produto teste ao padrão-ouro.

Já em relação aos efeitos adversos que poderiam ser apresentados com a utilização de produtos à base de clorexidina, a hipótese que há diferença estatística entre os grupos teste e controle positivo, principalmente em relação à alteração no paladar e manchamento, indica que um produto seria melhor que o outro. Como o sal TPCHX foi caracterizado como insípido e sem a capacidade de causar manchas (MENEGON, 2009), era esperado essa diferença em relação ao produto comercial (DGCHX).

4.2.4.9 Análise de dados

Todos os dados foram convertidos em uma planilha eletrônica do software de dados Microsoft® Excel® (versão 14.0, *Microsoft*, Redmond, Washington, Estados Unidos). O arquivo foi enviado ao professor colaborador deste estudo, o Professor Doutor Cláudio Mendes Pannuti, da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo (USP – São Paulo), para realização das análises estatísticas, oferecendo o auxílio em relação à análise e discussão dos dados.

A análise estatística foi realizada pelos programas Microsoft® Excel® (versão 2013, *Microsoft Corporation*, Impressa Systems, Santa Rosa, Califórnia, Estados Unidos), SPSS® (versão 14.0, *Microsoft*, Redmond, Washington, Estados Unidos) e SigmaPlot® (versão 14.0, *Systat Software Inc.*, San Jose, Califórnia, Estados

Unidos). As representações gráficas dos dados foram realizadas utilizando o programa Microsoft® Excel®.

Inicialmente, o teste de Shapiro–Wilk foi utilizado para verificar se as variáveis quantitativas (idade, SS, PS, NG, NI) e ordinais (IP e IG) apresentavam distribuição normal. A homogeneidade das variâncias (homocedasticidade) foi analisada pelo teste de Levene. Apenas a variável “idade” apresentou distribuição normal e homocedasticidade. Como não foi observada normalidade e/ou homocedasticidade para as outras variáveis, optou-se por utilizar testes não paramétricos para avaliar se existia diferença entre os grupos e entre os momentos experimentais. Os dados foram resumidos por grupo e tempo através da mediana e intervalo interquartil.

Como foi utilizado um delineamento cruzado (*crossover*), no qual os grupos são relacionados, os grupos experimentais foram comparados entre si em relação às variáveis quantitativas por meio do teste de Wilcoxon (*Wilcoxon signed rank test*). O teste de Wilcoxon também foi utilizado para verificar mudanças no tempo, isto é: para a comparação entre os momentos antes e depois, dentro de um mesmo grupo.

As variáveis qualitativas (sexo, escolaridade, consumo de álcool e uso de contraceptivo) foram avaliadas por meio de distribuição de frequências. As diferenças entre os grupos e entre os momentos experimentais, em relação às variáveis qualitativas e aos desfechos centrados no participante foram verificadas pelo teste de McNemar.

Todas as análises foram conduzidas por intenção de tratar, com a técnica “*last observation carried forward*”, considerando os participantes que tiveram pelo menos uma avaliação.

Todos os testes de hipóteses consideraram 5% de significância, ou seja, a hipótese nula foi rejeitada quando *p*-valor foi menor ou igual a 0,05.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Obtenção do sal e caracterização química do tetrapalmitato de clorexidina

O sal tetrapalmitato de clorexidina foi sintetizado através da metodologia sintética baseada em Menegon (2005), com as modificações propostas no presente trabalho, visando melhor rendimento e maior pureza, com redução de solvente e aparelhos (complexidade). Todos os resultados obtidos em relação à etapa sintética e de caracterização química do composto foram comparados com o descrito (MENEGON, 2009), contando com a colaboração do Prof. Dr. Renato Farina Menegon durante a etapa sintética.

Como a quantidade de princípio ativo necessária para formulação utilizada no ensaio clínico era grande (> 40 g), realizaram-se modificações visando o aumento de massa e mantendo-se a proporção de 4:1 de ácido palmítico:clorexidina base. As alterações resultaram em menor consumo de solvente (THF), com simplificação da aparelhagem envolvida na síntese, sendo eliminado algumas etapas como a lavagem com água gelada que se fazia necessária pela não total eliminação do solvente através da rotaevaporação sob pressão reduzida.

O produto sintético obtido foi um sólido branco amorfo, com rendimento reacional de 100%.

5.1.1. Caracterização estrutural

O sal tetrapalmitato de clorexidina foi analisado e caracterizado através das análises de faixa de fusão aparente, espectrofotometria no infravermelho em pastilha de KBr (Figura 13), no ultravioleta (Figura 14) e por ressonância magnética nuclear (RMN) ^1H 600 MHz (Figura 15).

A faixa de fusão do composto obtido foi de 73-76°C. Este valor se encontra um pouco superior ao observado por Menegon (2009). A avaliação foi realizada em triplicata, sendo confirmado este valor acima descrito. A diferença observada pode ser devido ao aparelho utilizado, sendo que esta faixa foi observada em todos os lotes previamente obtidos por mim durante a etapa sintética.

Na análise de espectrofotometria no infravermelho (IV), foi observado a presença dos principais grupamentos característicos da substância, sendo estes caracterizados por presença das bandas de absorção dos grupamentos guanidínicos (A), grupamentos metilênicos alifáticos (B) e do carboxilato (C e D) ao invés da carbonila do ácido carboxílico (Figura 13).

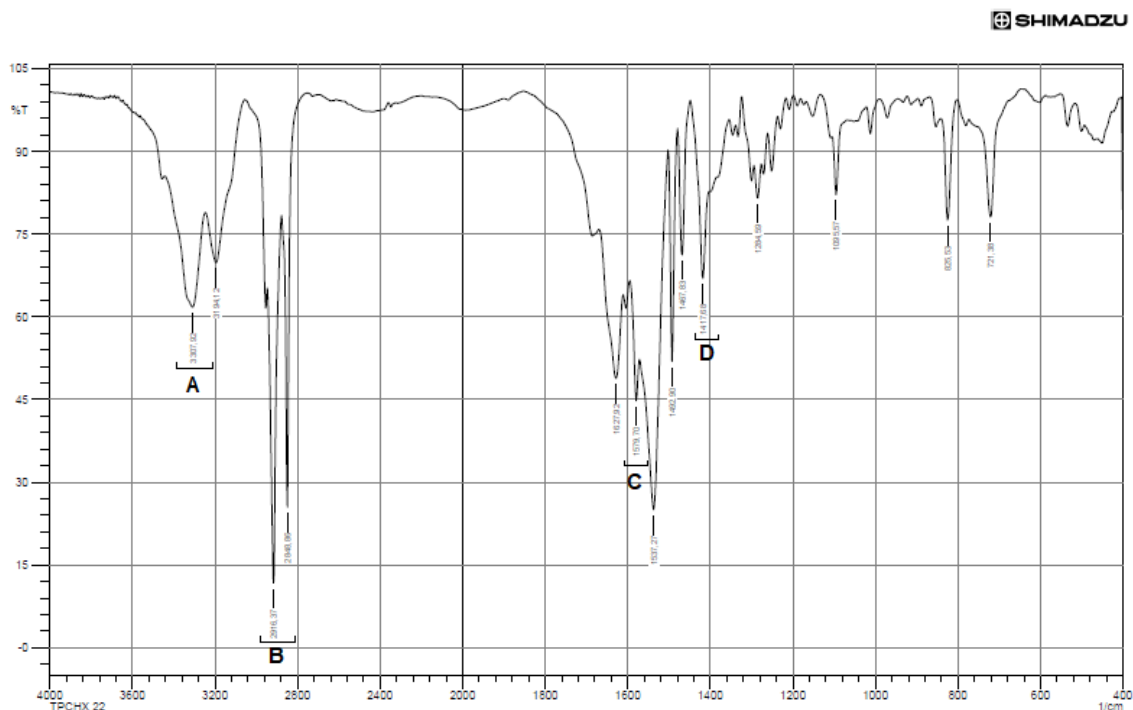


Figura 13. Espectro obtido por infravermelho (IV) do sal TPCHX

Fonte: Dados da pesquisa

Os valores de absorção obtidos na análise de IV do composto TPCHX são indicados a seguir (Tabela 1):

Tabela 1. Valores absorção no IV do sal TPCHX

Valores absorção	Grupamento característico
3307,92 cm ⁻¹	N-H
3194,12 cm ⁻¹	C-H aromático
2916,37 cm ⁻¹	C-H alifático (def. axial assimétrica)
2848,86 cm ⁻¹	C-H alifático (def. axial simétrica)
1627,92 cm ⁻¹	C=N imina
1579,70 cm ⁻¹	C=O carboxilato (def. axial assimétrica)
1537,27 cm ⁻¹	N-H secundária
1417,68 cm ⁻¹	C=O carboxilato (def. axial simétrica)

Fonte: Dados da pesquisa

Em relação ao espectro de absorção na região do infravermelho (Figura 10), é observado a presença da banda de absorção referente à deformação axial N-H dos grupamentos guanidínicos entre 3400 a 3300 cm^{-1} (3307,92 cm^{-1}). Também é observado a presença das bandas de absorção dos grupamentos metilênicos alifáticos com intensa absorção referente às deformações axiais C-H alifático assimétrica em 2916,37 cm^{-1} e simétrica em 2848,86 cm^{-1} , caracterizando a cadeia alifática do ácido palmítico. É notada a presença da banda de absorção referente à deformação axial C=N da imina em 1627,92 cm^{-1} . Um importante marcador observado e comprovado neste espectro para confirmação da obtenção do sal, é a presença da bandas de absorção do carboxilato, referente à deformação axial assimétrica C=O carboxilato em 1579,70 cm^{-1} e simétrica em 1417,68 cm^{-1} , confirmando a ionização do ácido carboxílico presente na clorexidina base, sendo também notada a ausência de absorção na região entre 1720 a 1700 cm^{-1} que seria referente à carbonila do ácido mencionado.

Na análise de espectrofotometria no ultravioleta (UV), foi realizado uma varredura das absorções entre 250,00 a 450,00 nm, utilizando a solução de TPCHX na concentração de 20×10^{-6} mol/L e foi observado o pico de absorção em 259,40 nm, sendo este o comprimento de onda de maior absortividade, sendo obtido a absorbância medida de 0,841 (Figura 14).

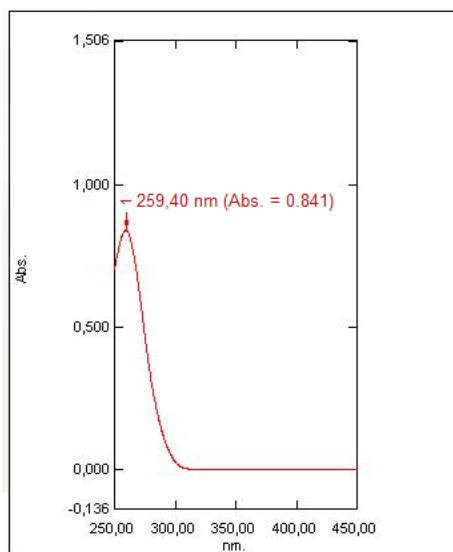


Figura 14. Espectro obtido por ultravioleta (UV) do sal TPCHX

Fonte: Dados da pesquisa

Em relação ao espectro de absorção na região do ultravioleta (Figura 11), foi realizado o cálculo de absortividade molar, com o valor de absorbância de 0,861 no comprimento de onda de maior absortividade (259,40 nm), obtendo-se o valor de absortividade molar de 42.050. O valores obtidos em relação ao comprimento de onda de maior absortividade apresentou uma pequena diferença em relação ao descrito por Menegon (2009), sendo este valor podendo ser devido à diferenças instrumentais (aparelho de leitura espectrofotométrica UV, cubetas de vidro e solvente). Em relação aos lotes da síntese previamente sintetizados por mim, não houve diferença entre os valores obtidos.

Na análise de espectrofotometria de ressonância magnética nuclear (RMN) do ^1H , realizado utilizando como solvente o metanol deuterado (CD_3OD) foi obtido o espectro (Figura 15) praticamente idêntico ao previamente descrito por Menegon (2009), estando de acordo também com as atribuições dos deslocamentos referentes à clorexidina (Revelle *et al.*, 1993).

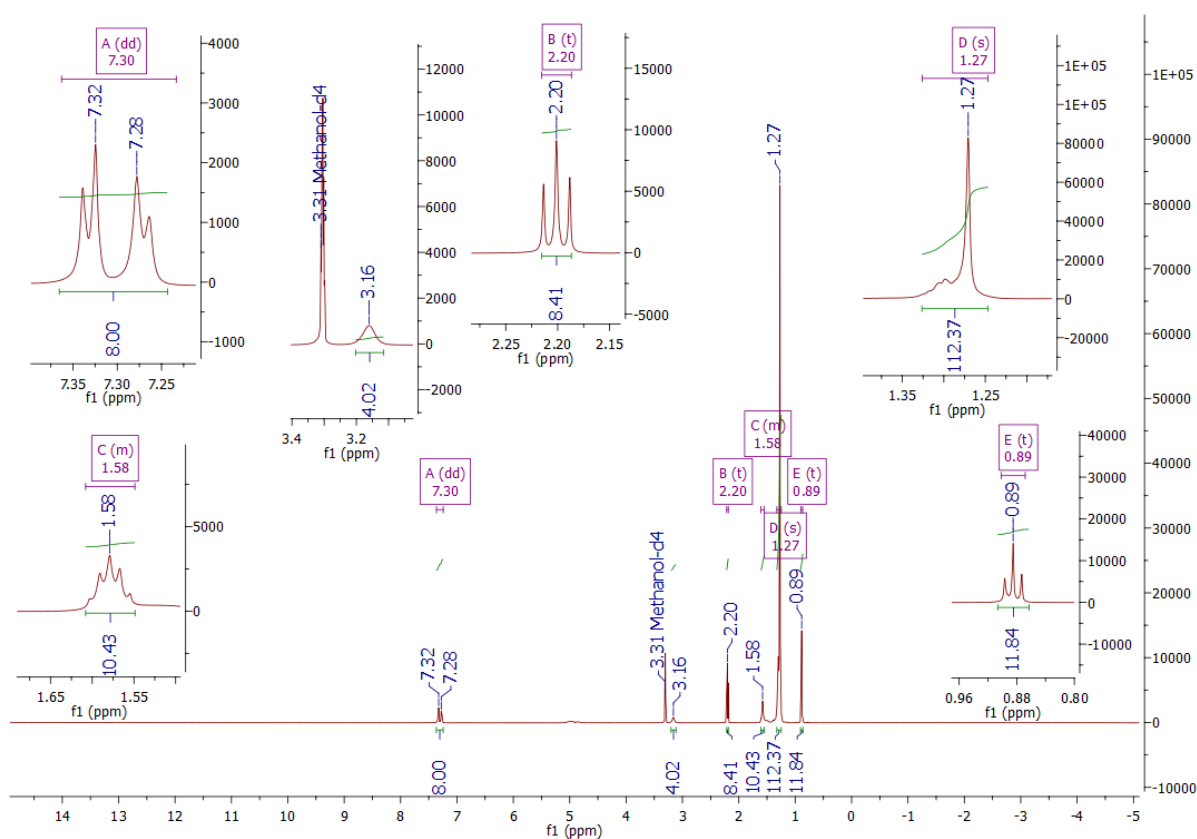


Figura 15. Espectro obtido por ressonância magnética nuclear (RMN) ^1H do sal TPCHX

Fonte: Dados da pesquisa

A tabela a seguir apresenta os dados obtidos pela análise de RMN ^1H do composto TPCHX (Tabela 2):

Tabela 2. Valores obtidos na análise por RMN ^1H do TPCHX

	Integração	Multiplicidade	Deslocamento químico
-CH aromático	8H	dd	7,3 ppm
-NH-CH ₂ -	4H	s	3,2 ppm
-CH ₂ -COOH	8H	t	2,2 ppm
-NH-CH ₂ -CH ₂ -	8H	m	1,6 ppm
-C-CH ₂ -C-	112H	s	1,3 ppm
-CH ₃	12H	t	0,9 ppm

Fonte: Dados da pesquisa

Na análise de RMN ^1H , o espectro obtido (Figura 12) comprova que foi mantida a proporção de 4 equivalentes do ácido palmítico para 1 equivalente da clorexidina base, destacando-se a integração dos grupamentos metílicos terminais da fração do ácido palmítico para 12 hidrogênios em 0,9 ppm e a integração da porção aromática da clorexidina para 8 hidrogênios em 7,3 ppm.

É importante salientar que o aparelho de RMN não foi capaz de desmembrar alguns dos sinais obtidos. Por exemplo, o sinal em 1,6 ppm referente aos hidrogênios CH₂ vizinhos à amina estão integrando para 10H devido ao aparelho não conseguir desmembrar este sinal do forte sinal em 1,3 ppm referente aos 112H da porção do palmitato (-C-CH₂-C-). Outro ponto observado em que o equipamento não conseguiu desmembrar o sinal corretamente foi a observação de um singlete em 3,2 ppm ao invés de um multiplete nos hidrogênios vizinhos a amina (-NH-CH₂-).

Após realização da síntese e da caracterização estrutural do produto obtido, foi confirmada a obtenção do sal desejado, o tetrapalmitato de clorexidina, em quantidade suficiente para se prosseguir para o estudo clínico.

5.2. Formulação do enxaguatório bucal contendo tetrapalmitato de clorexidina a 0,3%

A formulação e envase do enxaguatório teste contendo o sal TPCHX e o envase do produto comercial Periogard® nas embalagens determinadas para o ensaio clínico foram realizados utilizando as dependências da Farmácia Escola da

Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP/Araraquara, com colaboração da farmacêutica responsável, Dra. Cristiane Feriato da Silva, e anuência da utilização das dependências pela Profa. Dra. Maria Virginia Costa Scarpa.

De acordo com o fabricante Colgate-Palmolive Company®, o produto comercial Periogard® possui em sua composição o gluconato ou digluconato de clorexidina a 0,12%, associado a outros componentes inertes que conferem ao produto principalmente melhoria no sensorial, como a adição de glicerina, sacarinato de sódio e “composição aromática com sabor predominante de menta”. Além destes, a adição do tensoativo polissorbato 20 (Tween 20) auxiliam também na solubilização e também dispersão dos componentes oleosos, como é o caso da composição aromática de menta, para a garantir a estabilidade do produto. O produto possui coloração azul claro, sendo esta dada pela adição do corante FD&C Blue nº1.

A formulação do enxaguatório bucal contendo o sal TPCHX foi realizada seguindo sugestão proposta anteriormente por Menegon (2009), com adição de aroma e coloração visando minimizar as diferenças entre os produtos. Foram realizados testes durante a fase de formulação para estabelecer as proporções que seriam utilizadas de aroma de menta e de corante azul. A composição final do produto teste está descrita a seguir (Tabela 3):

Tabela 3. Formulação do enxaguatório bucal

Formulação	INCI name	Enxaguatório bucal (%p/p)
Tetrapalmitato de clorexidina	<i>Chlorhexidine Tetrapalmitate</i>	0,3
Carboximetilcelulose sódica (CMC)	<i>Cellulose Gum</i>	0,2
Polivinilpirrolidona (PVP K-30)	<i>Polyvinylpyrrolidone (PVP)</i>	0,4
Aroma menta líquido	-	1,0
Solução corante azul	-	0,1
Água purificada <i>q.s.p.</i>	<i>Water</i>	100

Fonte: Dados da pesquisa

Como o sal TPCHX é praticamente insolúvel em água, essa formulação em base aquosa se caracteriza como uma suspensão. Foi primeiramente realizado o preparo da suspensão aquosa base, utilizando os agentes suspensores (CMC e PVP K-30), aroma e solução corante. Após esse preparo, foi triturado em gral de

porcelana o sal TPCHX e adicionado a suspensão aquosa base em quantidade suficiente para obtenção do enxaguatório bucal contendo TPCHX a 0,3%. O produto obtido foi uma suspensão levemente turva, com coloração azul clara, com ausência de aglomerado (grumos) ou precipitado (Fig. 16).

Não foi possível a observação com clareza do material particulado suspenso pelos participantes devido à redução de partículas utilizando o método de trituração em gral. Após repouso, há tendência a depósito de material particulado no fundo do recipiente devido à natureza desta forma farmacêutica porém o particulado é facilmente ressuspenso após agitação.



Figura 16. Comparação enxaguatório teste (a esquerda) e Periogard® (a direita)

Fonte: Arquivo pessoal

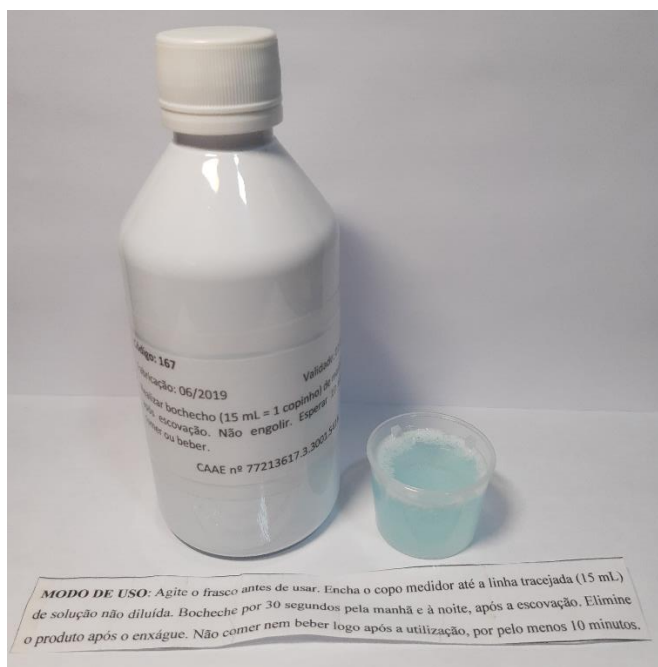


Figura 17. Kit disponibilizado para os participantes da pesquisa (Frasco opaco identificado contendo produto teste ou controle positivo, copo medidor de 15 mL e instruções de uso versão estendida)

Fonte: Arquivo pessoal

As formulações contendo clorexidina foram dispensadas em embalagem opaca, orientando os participantes a manter o produto em temperatura ambiente e protegido da luz solar direta (HERRERA; SERRANO, 2018). Os produtos foram dispensados como em forma de kit (Figura 17), contendo: um (01) frasco PET branco opaco etiquetado com o código do participante, informações sobre fabricação e validade (validade de 30 dias), orientações sobre a utilização (versão resumida), e

código do estudo (nº CAAE); um (01) copo medidor de 15 mL; e uma (01) instrução de uso (versão estendida).

Os participantes foram orientados a como utilizar os produtos, bem como a realização da higienização bucal e as proibições de comer/beber logo após a utilização dos produtos. Foram orientados a devolverem o kit no próximo retorno, visto que o volume dispensado seria suficiente para sete (07) dias de utilização, bem como para correto descarte pela pesquisadora do conteúdo restante (caso houvesse) e descaracterização do frasco para descarte.

Para dispensação dos enxaguatórios, o volume dos produtos foi medido com auxílio de cálice graduado calibrado, sendo adicionado em quantidade suficiente para utilização por uma semana e variada para acompanhar a utilização. Foi medido o volume e pesado o frasco após formulação (antes da entrega ao participante – conferência inicial) e após devolução do frasco pelo participante (conferência final). Esses dados foram utilizados para controle interno da utilização, buscando identificar possíveis problemas como a utilização não conforme (por exemplo, por falta de utilização). Não foram apresentados grandes problemas em relação à utilização, sendo que na maioria das vezes os participantes não utilizaram os produtos somente uma vez durante a semana (normalmente uma manhã ou uma noite no final de semana). A utilização só apresentou diferenças já esperadas para os participantes que finalizaram a participação antes do término do estudo.

5.3. Ensaio Clínico Randomizado Cruzado

O ensaio clínico randomizado cruzado, duplo cego (Figura 18), foi realizado sob orientação da professora colaboradora do estudo, a Profa. Dra. Rosemary Adriana Chierici Marcantonio, da área de Periodontia, do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia, da Faculdade de Odontologia (UNESP/Araraquara). Foi autorizado a utilização das dependências da clínica de Periodontia pela professora responsável pelo Departamento de Diagnóstico e Cirurgia e o estudo foi conduzido com auxílio das dentistas pós-graduandas Camila Chierici Marcantonio e Fernanda Castanheira Gonçalves. As dentistas avaliadoras foram treinadas, calibradas e designadas para realização das avaliações periodontais e procedimentos de raspagem simples, acompanhando toda a parte clínica do estudo.

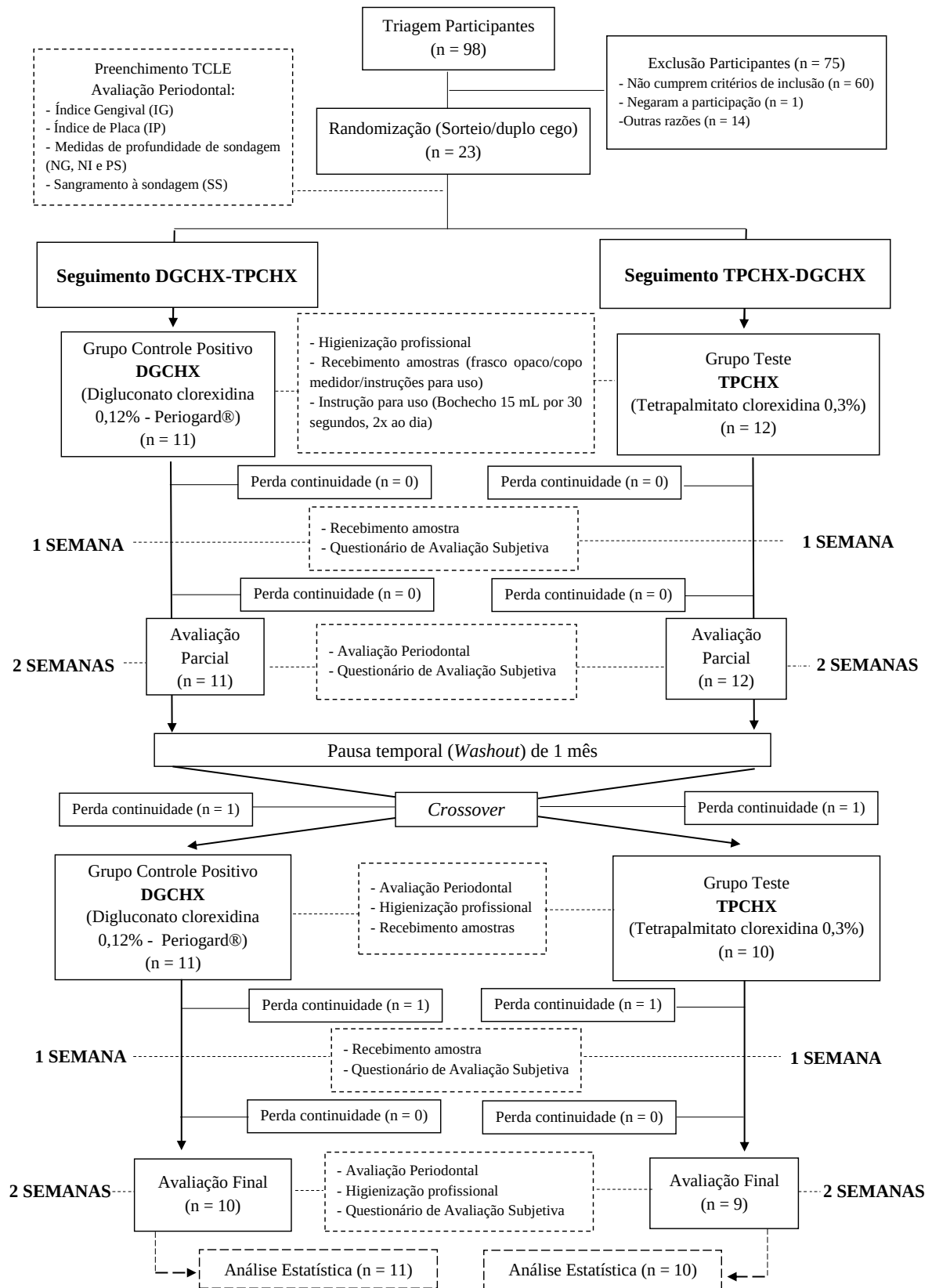


Figura 18. Fluxograma do Estudo Clínico Randomizado Cruzado para avaliação do enxaguatório bucal contendo tetrapalmitato de clorexidina

Fonte: Dados da pesquisa

Foi divulgado o início da pesquisa com auxílio da seção de Pós-graduação das unidades da UNESP Araraquara, bem como a secretaria da Periodontia da Faculdade de Odontologia. O interesse em participação na pesquisa foi grande, sendo noventa e oito (98) voluntários se disponibilizando e respondendo algumas questões para triagem. Dentre esses, setenta e cinco (75) não puderam ser incluídos no estudo, sessenta (60) por não atenderem aos critérios de inclusão e/ou se enquadrarem nos critérios de exclusão; um (01) negando a participação devido à questão pessoal em relação aos procedimentos odontológicos; e quatorze (14) por outras razões, como por exemplo indisponibilidade de participação nos horários e dias ofertados.

Após entrevista inicial e preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), vinte e três (23) voluntários iniciaram a participação na pesquisa, sendo realizada a avaliação periodontal (avaliando IP, IG, SS, PS, NG e NI) e higienização profissional (raspagem simples), bem como entrega dos kits e instruções para utilização dos produtos. As dentistas avaliadoras não sabiam quais eram os participantes que estavam utilizando o produto teste ou controle, bem como os voluntários da pesquisa também não sabiam qual estavam utilizando, apenas que utilizariam ambos os produtos do estudo em etapas diferentes.

A amostra analisada e discutida a seguir compreende vinte e um (21) participantes, sendo dezenove (19) completando as duas etapas de estudo e dois (02) finalizando a participação anterior à última avaliação da segunda etapa. Os resultados destes dois participantes também foram considerados para a análise estatística, sendo conduzida todas as análises por intenção (*“last observation carried forward”*). Todos os testes de hipóteses consideraram 5% de significância ($p\text{-valor} \leq 0,05$).

Os dois (02) participantes que não completaram as duas etapas do estudos realizaram a avaliação inicial da segunda etapa (após o *washout*) e responderam o questionário de utilização intermediário, utilizando os produtos por no mínimo um (01) dia. Um dos participantes, que estava iniciando a etapa do produto teste, necessitou finalizar a participação antecipadamente devido à necessidade de tratamento com antibióticos, não possuindo relação à utilização dos produtos mas com interferência no resultado final (critério de exclusão). O outro, do grupo controle positivo, relatou o aparecimento de efeitos adversos com a utilização do produto comercial (Periogard®), como exacerbada alteração do paladar e sensação

incômoda na língua percebida como “um certo ardor”, associado ao forte sabor do produto que foi caracterizado pelo participante como “um excesso de refrescância”; sendo então decidido a não continuação da utilização do produto e encerrada antecipadamente a participação para evitar mais possíveis desconfortos durante o período de utilização.

A distribuição sócio demográfica e as características individuais dos participantes do estudo foi realizada com auxílio da entrevista inicial realizada no primeiro contato com o participante da pesquisa (Apêndice 1). Essas informações complementares, além das utilizadas para cumprimento dos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos neste estudo, foram importantes para análise dos dados obtidos nas avaliações periodontais realizadas.

As variáveis qualitativas (sexo, uso de contraceptivo, escolaridade e consumo de álcool) foram avaliadas por meio de distribuição de frequências, sendo as diferenças entre os grupos e entre as etapas experimentais verificadas pelo teste de McNemar. A variável quantitativa (idade) apresentou distribuição normal e homocedasticidade, sendo verificadas, respectivamente, pelo teste de Shapiro-Wilk e de Levene. Os resultados obtidos estão apresentados abaixo (Tabela 4).

Tabela 4. Características dos participantes da pesquisa com relação às variáveis sócio demográficas no início da pesquisa

Variável	Participantes n = 21 (100%)
Média (DP) de idade em anos	25,2 (4,4)
Sexo – n (%)	
Mulheres	13 (61,9%)
Homens	08 (38,1%)
Uso de contraceptivo – n (%)	
Não	15 (71,4%)
Sim	06 (28,6%)
Escolaridade – n (%)	
Médio completo	01 (4,8%)
Superior incompleto	09 (42,9%)
Superior completo	11 (52,4%)
Consumo de álcool – n (%)	
Não	03 (14,3%)
Pouco	06 (28,6%)
Moderado	10 (47,6%)
Frequente	02 (9,5%)

Fonte: Dados da pesquisa

A progressão da doença periodontal, se iniciando na gengivite, é determinada não somente pela composição e quantidade de microrganismos associados à placa bacteriana mas também pode ser influenciada por diversos fatores individuais de cada indivíduo, como os hábitos e comportamentos que refletem a saúde geral e oral (CLARKE; HIRSCH, 1995). Além destes fatores individuais, os fatores sociais, como os familiares, os educacionais, os laborais, os culturais e os socioeconômicos, também influenciam a progressão destas doenças (CLARKE; HIRSCH, 1995).

Os hábitos individuais referentes à dieta e comportamento, fatores genéticos e também sociais, tem ação no desenvolvimento da doença gengival, podendo ser decisivos em relação à progressão de um quadro mais brando como a gengivite mediada por acúmulo de placa até periodontites mais agressivas (WOLF *et al.*, 2006; CLARKE; HIRSCH, 1995).

Existe uma relação direta entre a incidência de doença periodontal e tabagismo. Este fator tem capacidade de intensificar a gravidade da doença, com prejuízo da cicatrização tecidual e destruição do periodonto (NOVAK; TAKEI, 2016). Por esse motivo, os indivíduos interessados em participar da pesquisa e que são tabagistas não foram incluídos nesta pesquisa.

A faixa etária foi um dos parâmetros avaliados devido à alterações de tecidos e ossos que ocorrem com o avanço da idade, podendo, então, ocorrer alterações na gengiva e dentes, na resposta imunológica e do processo inflamatório em pacientes idosos que alterariam os parâmetros avaliados (SCHEI *et al.*, 1959; WHO, 2010; WATT *et al.*, 2016). Com o envelhecimento, são observadas alterações na resposta imunológica que representam maior suscetibilidade à gengivite em pacientes idosos, bem como sua gravidade (FRANSSON *et al.*, 1999).

Os participantes se enquadram na faixa etária pré-estabelecida de 20 a 40 anos, sendo a média de idade de 25,2 anos, com desvio-padrão de 4,4 anos, não possuindo esse fator de risco para doenças periodontais.

A classificação referente ao sexo dos participantes também foi realizada pela diferença da resposta inflamatória na gengiva entre homens e mulheres. Na presente amostra, existe predominância do sexo feminino (61,9%, 13 participantes). Dentre estas mulheres, quase metade fazem utilização de contraceptivo hormonal, sendo na amostra total representado por 28,6% (06 participantes). O sexo feminino normalmente é associado a menor frequência de gengivite, em várias faixas etárias (NEVILLE *et al.*, 2016). Porém são relatados períodos durante a vida da mulher que estas ficam mais susceptíveis ao desenvolvimento da gengivite, como é o caso da puberdade, da gravidez e com o uso de alguns tipos de anticoncepcionais (NEVILLE *et al.*, 2016). Esse aumento na incidência é associado com os níveis hormonais destas fases na mulher, principalmente da progesterona, devido a possível ação nos vasos sanguíneos, aumentando a permeabilidade capilar na gengiva, por exemplo (NEVILLE *et al.*, 2016). Existiu dificuldade em estabelecer como critério de exclusão a utilização de contraceptivos devido à heterogeneidade do público alvo do estudo em relação à utilização de pílulas contraceptivas, sendo este item então apenas utilizado com suporte à discussão dos resultados.

Devido à forte e robusta associação entre nível socioeconômico e a prevalência/gravidade de doenças da cavidade oral (WATT *et al.*, 2016; WHO,

2010), foi realizada a análise de escolaridade dos participantes da pesquisa. A maioria dos participantes possui (52,4%, 11 participantes) ou está no ensino superior (42,9%, 09 participantes), sendo que todos os participantes apresentam pelo menos o ensino médio completo. Isso pode ser um indicativo de maior grau de instrução educacional na população estudada, podendo impactar positivamente na saúde bucal dos indivíduos.

A utilização de tabaco e álcool também foi considerada devido a serem fatores de risco associados as doenças da cavidade oral (AAP, 2000; PETERSEN *et al.*, 2005; WHO, 2018). Os participantes fumantes não foram incluídos no estudo devido à possibilidade de interferência nos parâmetros gengivais avaliados. Em relação à utilização de antibióticos e anti-inflamatórios, bem como o uso de tabaco, é associado à esses fatores o aumento da incidência da gengivite, devido à redução da resposta gengival à placa bacteriana (AAP, 2000; PETERSEN *et al.*, 2005; NEVILLE *et al.*, 2016; WHO, 2018). Já em relação ao consumo de bebidas alcoólicas, a maior parte dos participantes relatou que faz o consumo de álcool (85,7%, 18 participantes), sendo pontuado o consumo de forma moderada por quase metade dos participantes (47,6%, 10 participantes). Esse é um possível fator de risco para doenças periodontais que está presente nessa população, sendo um dos hábitos que podem influenciar na resistência imunológica do indivíduo (WOLF *et al.*, 2006; CLARKE; HIRSCH, 1995).

A avaliação odontológica dos participantes foi realizada em todos os dentes, sendo 6 sítios por dente, 3 sítios na vestibula (distal, vestibular e mesial) e 3 na lingual (distal, lingual e mesial). Foram utilizados os índices mencionados anteriormente (IP, IG, SS, PS, NG e NI), em quatro períodos:

1. No dia de início da pesquisa, previamente à utilização de qualquer um dos produtos enxaguatório bucais;
2. Após duas semanas do início, sendo realizada avaliação ao final desta primeira etapa de utilização;
3. No primeiro dia de início da segunda etapa, após a pausa temporal, anterior a utilização de qualquer um dos produtos enxaguatório bucais; e
4. Após duas semanas do início da segunda etapa, finalizando o estudo.

A limpeza através de raspagem simples da boca toda em sessão única foi realizada no início de cada uma das etapas, e, quando necessário, ao final do estudo. Para avaliação dos índices foi utilizada sonda milimetrada do tipo Willians /

23 (Millenium®) e a limpeza foi realizada utilizando o aparelho de ultrassom (Dabi Atlante®).

Os resultados das avaliações periodontais dos participantes foram analisados tanto intergrupo (diferenças entre os grupos) quanto intragrupo (diferenças entre as etapas do estudo). Foram realizados testes estatísticos para verificar a distribuição normal (teste de Shapiro-Wilk) e homogeneidade (teste de Levene) das variâncias, tendo como resultado a não normalidade e/ou homocedasticidade. Com estes resultados, as variáveis quantitativas (SS, PS, NG e NI) e ordinais (IP e IG) foram analisadas utilizando teste não paramétrico, o teste de Wilcoxon, sendo apresentado os dados por grupo e tempo através da mediana e intervalo interquartil.

O índice de placa (IP) estabelecido por Silness & Løe (1964) foi utilizado para verificação da presença e categorização em níveis (graus 0, 1, 2 ou 3) da placa bacteriana. Exemplos de IP de grau 3 estão disponibilizados abaixo (Figura 19). Os resultados dos grupos controle positivo (DGCHX - Periogard®) e teste (TPCHX), apresentando os valores iniciais e finais deste índice como mediana (intervalo interquartil), estão demonstrados a seguir (Tabela 5).



Figura 19. Índice de Placa grau 3

Fonte: Arquivo Pessoal

Em relação ao índice gengival (IG) (LÖE, 1967), os resultados das avaliações foram analisados realizando a categorização em níveis (grau 0, 1, 2 ou 3) para verificar o sangramento marginal e consequente inflamação gengival. Um exemplo de IG de grau 2 está disponibilizado abaixo (Figura 20). Os resultados dos grupos controle positivo (DGCHX - Periogard®) e teste (TPCHX), apresentando os valores iniciais e finais deste índice como mediana (intervalo interquartil), estão demonstrados a seguir (Tabela 5).



Figura 20. Índice Gengival Grau 2

Fonte: Arquivo Pessoal

Em relação à medida de sangramento à sondagem (SS), avaliada pelo instrumento periograma realizado com sonda milimetrada, os resultados foram avaliados em relação à quantidade de sítios que apresentaram sangramento, sendo marcado com o sinal positivo (+) os sítios que apresentavam sangramento. Os resultados dos grupos controle positivo (DGCHX - Periogard®) e teste (TPCHX), apresentando os valores iniciais e finais deste índice como mediana (intervalo interquartil), estão demonstrados a seguir (Tabela 5).

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)

Variável	Grupo	Inicial	Final	Inicial - Final	p-valor (intra-grupo inicial vs final)	Redução Relativa (%)
Mediana de IP (intervalo interquartil)	DGCHX	56,67 (26,19)	23,81 (13,10)	27,13 (25,08)	< 0.001*	55,23 (32,22)
	TPCHX	58,33 (23,21)	39,88 (18,25)	21,11 (21,75)	< 0.001*	32,09 (40,02)
	p-valor (entre grupos)	0,17	0,001*	0,24		0,04*
Mediana de IG (intervalo interquartil)	DGCHX	28,57 (18,30)	16,67 (30,95)	11,31 (16,07)	0,01*	41,42 (38,31)
	TPCHX	27,60 (19,80)	21,88 (10,31)	5,72 (13,24)	0,01*	20,72 (46,30)
	p-valor (entre grupos)	0,63	0,66	0,76		0,47
Mediana de SS (intervalo interquartil)	DGCHX	46,55 (33,33)	28,57 (18,53)	10,87 (21,43)	0,01*	30,13 (53,62)
	TPCHX	45,24 (21,18)	36,31 (18,52)	7,29 (16,67)	0,01*	17,59 (31,79)
	p-valor (entre grupos)	0,68	0,35	0,39		0,26

* diferença significativa ao nível alfa de 5%, de acordo com o teste de Wilcoxon. **Fonte: Dados da pesquisa**

De modo geral, podemos observar que existe diferença significativa intragrupo em ambos os grupos experimentais para as variáveis IP, IG e SS (p -valor $\leq 0,05$), isto é, houve redução significativa entre as etapas iniciais e finais com a utilização dos produtos. Inclusive, é apresentada a redução entre os momentos iniciais e finais com mesmo p -valor para ambos os produtos, indicando similaridade de ação. Entretanto, somente para a variável índice de placa foi observado diferença significativa intergrupos quanto à mediana da etapa final (p -valor = 0,001) e, como consequência, a redução relativa (p -valor = 0,04), indicando redução maior deste índice com utilização do DGCHX que com TPCHX.

Portanto, em relação ao IP para o grupo controle positivo (DGCHX), foi observada a mediana de 23,81 (intervalo interquartil = 13,10) e redução relativa com mediana de 55,23 (intervalo interquartil = 32,22). Já para o grupo teste (TPCHX), foi observada a mediana de 39,88 (intervalo interquartil = 18,25) e redução relativa com mediana de 32,09 (intervalo interquartil = 40,02).

O índice de placa é muito sensível a qualquer mudança clínica, podendo levar a falso positivo ou falso negativo. Neste parâmetro clínico se o participante fizer uma melhor higienização bucal no dia de comparecer ao exame, escovando melhor os dentes, os resultados podem ser falso negativos. Devido às limitações deste índice, a avaliação clínica foi realizada utilizando uma série de parâmetros para indicar alterações na formação da placa bacteriana e na gengivite, sendo este o foco do estudo clínico (GOMES *et al.*, 2007). A medida de profundidade de sondagem e nível de inserção clínica são parâmetros clínicos mais confiáveis que somente a utilização do índice de placa.

As variações individuais nos parâmetros de placa e gengivite são esperadas devido aos hábitos individuais de higiene oral, alimentação, entre outros; e também de avaliação, como por exemplo, pressão utilizada pelo dentista ao realizar avaliações de sangramento à sondagem. Estes pontos foram levantados anterior ao início do estudo (variabilidade do grupo amostral, das análises periodontais), sendo determinantes para definição e realização de um estudo randomizado cruzado. Assim, visando também minimizar esse possível erro, foi realizada orientação e acompanhamento semanal dos participantes, bem como treinamento e calibração dos avaliadores. É demonstrado que os grupos se apresentam de maneira praticamente igualitária em relação à heterogeneidade, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos na etapa inicial (p -valor $> 0,05$) e todos

apresentaram diferença estatística intragrupo similar nestas variáveis. Assim, podemos afirmar que a randomização foi eficiente, possibilitando semelhança entre os grupos e maior confiabilidade aos resultados.

Para verificar a distribuição dos dados em relação ao índice de placa, foi construído o gráfico do tipo *Boxplot* abaixo (Figura 21). Neste está apresentada a evolução do IP ao longo do período de avaliação dos grupos teste (TPCHX) e controle positivo (DGCHX), sendo utilizados os dados de valor máximo, valor mínimo, primeiro quartil, terceiro quartil e mediana (Tabela 6) para sua construção.

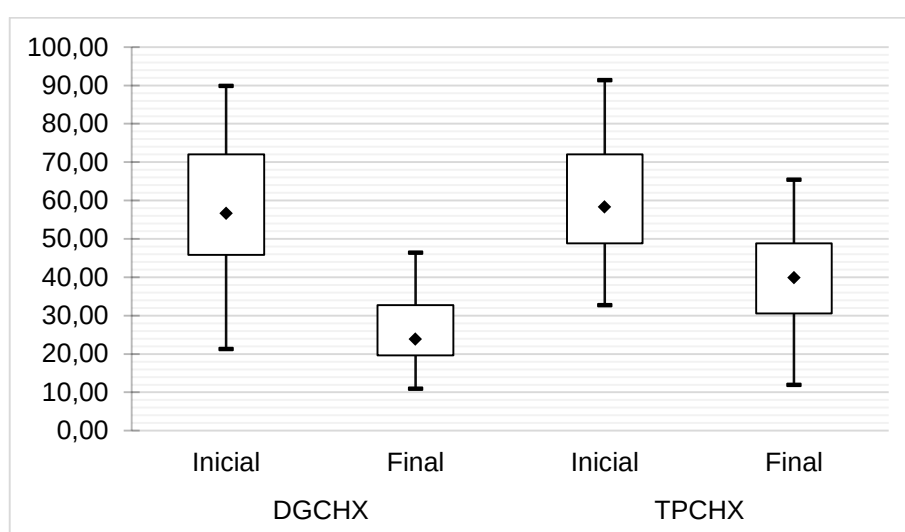


Figura 21. Boxplot da variável índice de placa (IP)

Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 6. Valores máximo, mínimo, quartis (1º e 3º) e mediana em relação ao IP dos grupos controle (DGCHX) e teste (TPCHX)

Grupos		DGCHX		TPCHX	
Variável		Inicial	Final	Inicial	Final
IP	Máximo	89,88	46,43	91,38	65,48
	Terceiro quartil	72,02	32,74	72,02	48,81
	Mediana	56,67	23,81	58,33	39,88
	Primeiro quartil	45,83	19,64	48,81	30,56
	Mínimo	21,33	10,94	32,74	11,98

Fonte: Dados da pesquisa

Podemos observar um comportamento similar em ambos os grupos quanto ao índice de placa, com a tendência a redução de placa. A amplitude dos dados, caracterizada pelos valores máximos e mínimos, indica uma maior variação nos dados, com pequena assimetria da distribuição destes. Apesar da maior variabilidade dos dados, não são observados *outliers* e os grupos estão homogêneos. A diferença é observada na etapa final dos grupos, sendo sugerido uma melhor ação anti-placa do grupo controle positivo (DGCHX, p -valor = 0,001).

Para investigar um pouco mais em relação as possíveis causas para diferença no IP apresentado intergrupo, os valores das avaliações iniciais (*baseline*) de cada seguimento estão descritos na tabela abaixo (Tabela 7) como mediana (intervalo interquartil).

Tabela 7. Índice de Placa (IP) *baseline* geral e separado de cada seguimento

	1ª fase Avaliação Inicial	2ª fase Avaliação Inicial	Redução Relativa (%)
GERAL	64,29 (23,84)	50,54 (17,19)	7,41 (38,17)
DGCHX - TPCHX	68,45 (25,75)	58,00 (31,55)	4,12 (21,06)
TPCHX - DGCHX	58,33 (20,54)	49,46 (19,97)	19,50 (39,24)

Fonte: Dados da pesquisa.

Complementando esta investigação, os valores das avaliações antecessoras e posteriores ao período de pausa temporal (*washout*) de cada seguimento estão descritos na tabela abaixo (Tabela 8) como mediana (intervalo interquartil).

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

	1ª fase Avaliação Final	2ª fase Avaliação Inicial	Aumento Relativo (%)
GERAL	29,17 (16,82)	50,54 (17,19)	109,81 (109,59)
DGCHX - TPCHX	20,24 (9,08)	58,00 (31,55)	146,64 (154,04)
TPCHX - DGCHX	36,41 (12,59)	49,46 (19,97)	38,81 (86,30)

Fonte: Dados da pesquisa.

Em relação às medianas, podemos observar uma ligeira diferença entre os seguimentos TPCHX-DGCHX e DGCHX-TPCHX, sendo que, ao iniciar o estudo utilizando o produto teste, seguindo a ramificação TPCHX-DGCHX, foi apresentada uma tendência à redução do IP *baseline* na segunda etapa, ou seja, após o término da primeira etapa com utilização do produto teste, o *baseline* da segunda etapa foi menor do que o esperado em consideração ao valor geral (Tabela 7). Esse fator indica possibilidade de diferença de ação dos diferentes sais utilizados neste estudo.

Como o período de *washout* é suficientemente longo (1 mês) para garantir que não há efeito residual de nenhum dos produtos, considerando substantividade da clorexidina como 12 horas, notamos que a tendência de ação diferente destes sais pode estar relacionada à ação antimicrobiana no biofilme dental, representada pela comparação entre o momento anterior e posterior ao *washout* (Tabela 8). O TPCHX possui logP aproximado de 4,0 e o DGCHX de -1,4 (MENEGON, 2009; FARKAS *et al.*, 2001), sendo então mais lipossolúvel que o digluconato, sugerindo uma possível maior permeação no biofilme dental e ação do produto teste. Essa hipótese deverá ser testada em estudos posteriores.

Outro fator a ser considerado na análise da redução de placa no grupo DGCHX foi a utilização do produto comercial Periogard®. Este produto possui em sua composição agentes aromatizantes, denominados como “composição aromática com sabor predominante de menta”, e tem sido relatado efeitos anti-placa moderados relacionados à estes agentes (NOGUEIRA-FILHO *et al.*, 2000). Essa “ação anti-placa” melhor do grupo controle positivo pode então ser ocasionada devido aos demais componentes da formulação. O produto teste (TPCHX) possui formulação simples quando comparada ao produto comercial, entretanto a diferença na atividade anti-placa não era esperada, visto que ambos os produtos contem sais de clorexidina em concentração equimolar, sendo ela a maior responsável pelo efeito farmacológico.

Além disso, outro motivo da diferença apresentada pode estar relacionado à substantividade dos sais. Apesar da formulação contendo o produto teste (TPCHX) ter sido avaliada em relação à cinética de eliminação e se apresentar como semelhante ao produto comercial contendo DGCHX (MENEGON, 2009), é indicado que, após 90 minutos, existe uma tendência positiva favorecendo o DGCHX, mas sem diferença estatística entre os dois produtos. Isso se deve principalmente ao fato

de que no tetrapalmitato não há grupamentos guanidínicos livres, disponíveis para interagir com a película salivar, diferentemente do digluconato que possui 2 grupamentos disponíveis para ligação e manutenção na cavidade oral por tempo prolongado. Para o produto teste, o polivinilpirrolidona (PVP) foi relacionado como importante coadjuvante para manutenção do TPCHX na cavidade oral. Para contornar esse possível problema, sugerimos estudos posteriores com concentração maior tanto dos agentes suspensores, como o PVP, quanto do sal TPCHX, realizando a avaliação de não inferioridade em um estudo de braços paralelos e com seguimento temporal maior.

Para verificar a distribuição dos dados em relação ao índice gengival, foi construído o gráfico do tipo *Boxplot* abaixo (Figura 22). Neste está apresentada a evolução do IG ao longo do período de avaliação dos grupos teste (TPCHX) e controle positivo (DGCHX), sendo utilizados os dados de valor máximo, valor mínimo, primeiro quartil, terceiro quartil e mediana (Tabela 9) para sua construção.

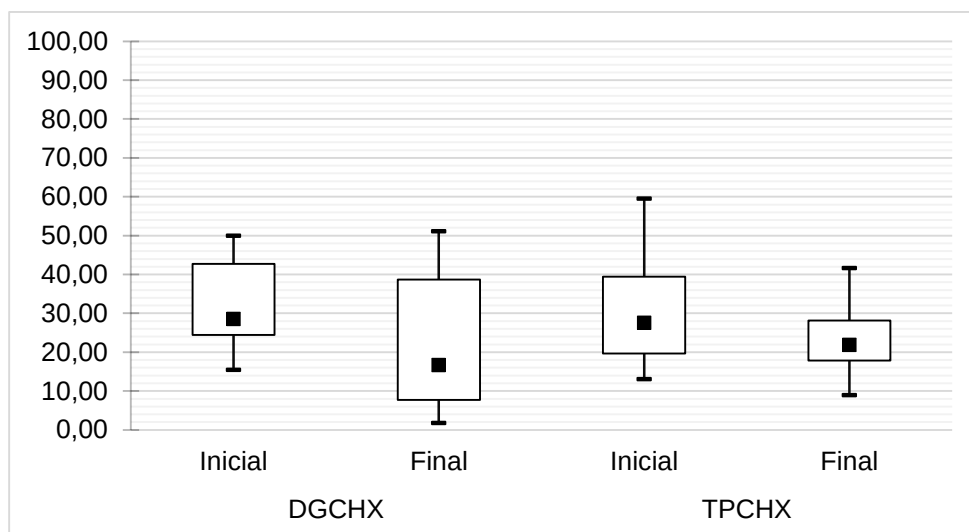


Figura 22. Boxplot da variável índice gengival (IG)

Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 9. Valores máximo, mínimo, quartis (1º e 3º) e mediana em relação ao IG dos grupos controle (DGCHX) e teste (TPCHX)

Grupos		DGCHX		TPCHX	
	Variável	Inicial	Final	Inicial	Final
IG	Máximo	50,00	51,10	59,52	41,67
	Terceiro quartil	42,70	38,69	39,44	28,13
	Mediana	28,57	16,67	27,60	21,88
	Primeiro quartil	24,40	7,74	19,64	17,82
	Mínimo	15,48	1,79	13,10	8,93

Fonte: Dados da pesquisa

Podemos observar um comportamento similar em ambos os grupos quanto ao índice gengival, com a tendência a redução da inflamação gengival. É possível observar uma tendência do produto teste (TPCHX) em reduzir o IG com menor variação que o produto comercial (DGCHX), representada pela menor amplitude interquartílica. Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos, não sendo também observados *outliers*. A diferença estatística observada foi em relação ao *p*-valor intra-grupo (avaliação inicial *versus* final), sendo o mesmo valor para os grupos (*p*-valor = 0,01).

Para verificar a distribuição dos dados em relação ao sangramento à sondagem, foi construído o gráfico do tipo *Boxplot* abaixo (Figura 23). Neste está apresentada a evolução do SS ao longo do período de avaliação dos grupos teste (TPCHX) e controle positivo (DGCHX), sendo utilizados os dados de valor máximo, valor mínimo, primeiro quartil, terceiro quartil e mediana (Tabela 10) para sua construção.

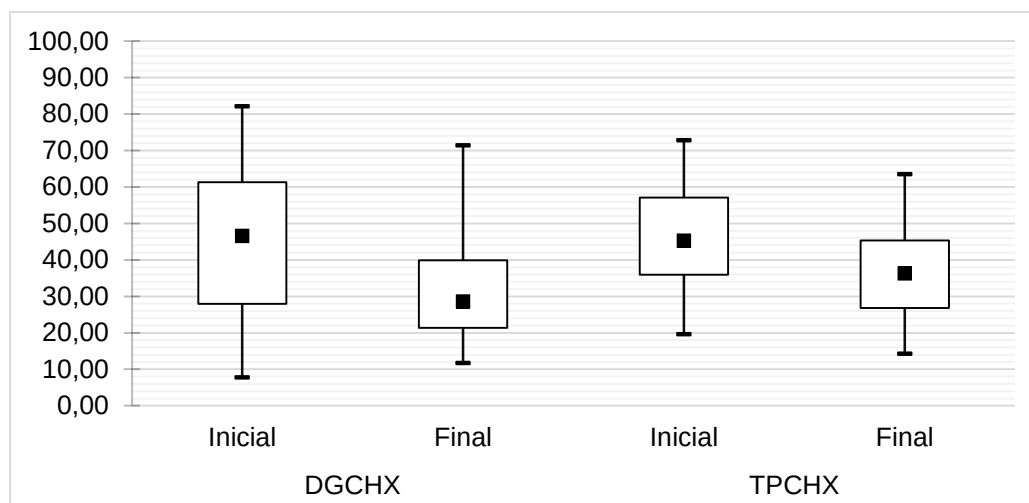


Figura 23. Boxplot da variável sangramento à sondagem (SS)

Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 10. Valores máximo, mínimo, quartis (1º e 3º) e mediana em relação ao SS dos grupos controle (DGCHX) e teste (TPCHX)

Grupos		DGCHX		TPCHX	
Variável		Inicial	Final	Inicial	Final
Máximo		82,14	71,43	72,78	63,54
Terceiro quartil		61,31	39,88	57,14	45,31
SS Mediana		46,55	28,57	45,24	36,31
Primeiro quartil		27,98	21,35	35,96	26,79
Mínimo		7,78	11,70	19,64	14,29

Fonte: Dados da pesquisa

Em relação ao sangramento à sondagem, podemos observar um comportamento similar nos dois grupos, com a tendência a redução. Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos, nem presença de *outliers*, mas existe diferença estatística observada em relação ao p -valor intra-grupo (p -valor = 0,01), comprovando que houve redução significativa tanto com a utilização do produto controle positivo quanto do produto teste.

Em resumo, em relação à redução relativa expressa em mediana dos índices IP, IG e SS (Tabela 5), temos que o grupo controle positivo (DGCHX) foi capaz de reduzir a formação de placa em torno de 55%, a inflamação gengival em torno de 41% e o sangramento em torno de 30%; e que o grupo teste (TPCHX) foi capaz de reduzir a formação de placa em torno de 32%, a inflamação gengival em torno de

21% e o sangramento em torno de 18%. A diferença significativa entre os grupos (p -valor $\leq 0,05$) foi observada somente para a redução relativa do índice de placa (p -valor = 0,04).

Entretanto, devemos pontuar que existe diferença estatisticamente significativa em relação a redução intra-grupo para ambos os produtos em todos os índices avaliados, evidenciando perfil de ação similar quanto a redução da formação de placa (p -valor $< 0,001$), inflamação gengival (p -valor = 0,01) e sangramento (p -valor = 0,01) quando comparadas as avaliações iniciais e finais de cada grupo.

A inflamação de tecido periodontal pode gerar alterações na gengiva, como vermelhidão, inchaço, dor e podendo apresentar sangramento, bem como o acúmulo de placa bacteriana (LÖE *et al.*, 1965; LINDHE, 1992; AAP, 2000; PIHLSTROM *et al.*, 2005; NEVILLE *et al.*, 2016). A alteração de cor do tecido gengival é um parâmetro importante para a verificação de distúrbios inflamatórios, porém esta é menos expressiva no início da gengivite e de outras doenças gengivais, normalmente passando por despercebidas (POLSON *et al.*, 1981).

A intensidade da inflamação do tecido gengival pode ser expressa numericamente. Quando se observa redução no índice de sangramento, o indivíduo observa e sente a diferença visivelmente, motivando-o a continuar com o tratamento (WOLF *et al.*, 2006). Esse foi um dos pontos comentados pelos participantes durante a participação na pesquisa, sendo pontuado melhoria no sangramento ao escovar os dentes e/ou utilizar o fio dental.

A dicotomia “sangra/não sangra” que é utilizada para avaliação do sangramento à sondagem possui um viés importante, que é originado da subjetividade em relação ao estímulo aplicado para sua observação, sendo possível a variabilidade de resposta devido ao modo de inserção da sonda periodontal, bem como a força empregada mesmo que esta avaliação seja realizada por examinador calibrado e fixo (VAN DER WEIJDEN *et al.*, 1994b; 1994c). O sangramento observado pode ser resultante da angulação, direção e força aplicada ao inserir a sonda no sulco ou bolsa gengival, podendo ser observado resultados falso positivos (LANG *et al.*, 1991). Devemos considerar que podem existir pequenas variações que são esperadas mesmo com calibração dos examinadores, sendo não significativas e não interferindo no resultado final.

O índice de sangramento gengival à sondagem (ISS) (AINAMO; BAY, 1975) foi avaliado também para complementar a investigação de sangramento à sondagem para verificar se após a utilização do produto teste (TPCHX) seria apresentado perfil semelhante ao grupo controle positivo (DGCHX) em relação ao grau de inflamação gengival. Portanto, após avaliação do sangramento à sondagem (SS) foi realizada a estratificação dos dados referentes à porcentagem de sítios que apresentavam sangramento através dos escores de 1 a 6 (Figura 24):

- 1 – não sangramento;
- 2 – de 1 a 10 % dos sítios apresentando sangramento;
- 3 – de 11 a 25% dos sítios apresentando sangramento;
- 4 – de 26 a 50% dos sítios apresentando sangramento;
- 5 – de 51 a 75% dos sítios apresentando sangramento;
- 6 – acima de 75% dos sítios apresentando sangramento.

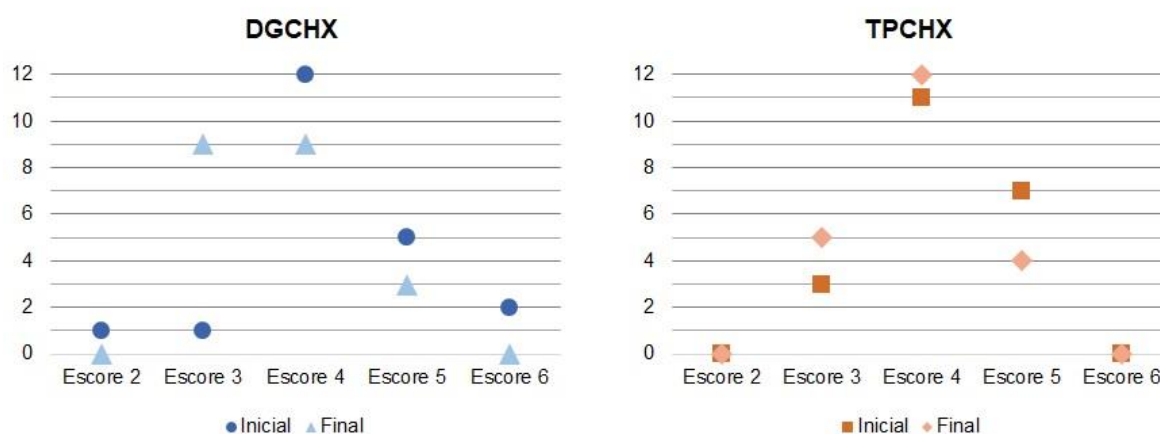


Figura 24. Estratificação da inflamação gengival dos participantes (Ainamo; Bay, 1975)
Fonte: Dados da pesquisa

No geral, podemos observar (Figura 24) pouca diferença entre as etapas iniciais e finais do grupo TPCHX, com tendência a manutenção dos escores após utilização do produto teste. Já no grupo DGCHX, podemos observar uma discreta tendência à esquerda, explicitando uma redução dos escores mais elevados após utilização do produto controle positivo.

Através desta estratificação foi possível realizar a classificar da inflamação gengival dos participantes, sendo considerado grau leve (ISS = 2), grau moderado (ISS = 3) e grau severo (ISS > 3). O resultado é demonstrado a seguir (Tabela 11).

Tabela 11. Classificação da inflamação gengival dos participantes

Grupos	DGCHX		TPCHX	
ISS	Inicial n (%)	Final n (%)	Inicial n (%)	Final n (%)
= 3	02 (9,6) ^a	09 (42,9)	03 (14,3)	05 (23,8)
> 3	19 (90,4)	12 (57,1)	18 (85,7)	16 (76,2)
p-valor (McNemar)	0,008*		0,31	

^a Um participante com ISS = 2; * diferença significativa ao nível alfa de 5%, de acordo com o teste de McNemar. **Fonte: Dados da pesquisa**

É possível observar que a maioria dos participantes se enquadra em grau severo de inflamação gengival (ISS > 3) no início de cada etapa de utilização de ambos os produtos (19 participantes, 90,4% – DGCHX; 18 participantes, 85,7% – TPCHX), não havendo diferença estatística entre os grupos em relação à porcentagem de indivíduos classificados como ISS > 3 ou = 3 no início do estudo (p -valor = 0,31) ou no final do estudo (p -valor = 0,10).

A redução intra-grupo na porcentagem de indivíduos classificados como ISS > 3 ou ≤ 3 foi significativa no grupo DGCHX ($p=0,008$), mas não no grupo TPCHX ($p = 0,31$). A diferença na etapa final no grupo controle positivo (DGCHX) é apresentada como redução no escore de inflamação gengival do grau severo (ISS > 3; 12 participantes, 57,1%) e consequente aumento do grau moderado (ISS = 3; 09 participantes, 42,9%). Já o produto teste (TPCHX) apresenta tendência a manutenção do escore após utilização, com escore de inflamação gengival do grau severo (ISS > 3; 16 participantes, 76,2%) e do grau moderado (ISS = 3; 05 participantes, 23,8%).

Para análise estatística do nível de sangramento (ISS), foi considerado como um desfecho positivo a redução no escore do ISS e como negativo a manutenção e/ou aumento nesse escore, sendo realizado o teste de McNemar considerando diferença significativa ao nível alfa de 5% (Tabela 12).

Tabela 12. Redução no nível de sangramento (Ainamo; Bay, 1975), de acordo com a porcentagem de sítios com sangramento

Variável	Grupo		n (%)	p-valor
Redução no nível de sangramento	DGCHX	Redução	11 (52,4)	0,059
		Sem alteração / aumento	10 (47,6)	
	TPCHX	Redução	06 (28,6)	
		Sem alteração / aumento	15 (71,4)	

* diferença significativa ao nível alfa de 5%, de acordo com o teste de McNemar. **Fonte: Dados da pesquisa**

Após a utilização dos produtos, não foi possível observar diferença estatística entre os grupos controle positivo e teste, sendo o p -valor = 0,059. Mesmo com uma certa tendência do produto controle positivo em reduzir o nível de sangramento (11 participantes, 52,4%) em relação ao produto teste (06 participantes, 28,6%), ambos obtiveram um impacto positivo, reduzindo a inflamação gengival dos participantes.

As variáveis periodontais (PS, NG e NI) avaliadas pelo instrumento periograma, tem como principal objetivo a verificação da saúde do tecido gengival, visando caracterização da amostra como saudável (sem periodontite). Para este estudo, essas variáveis foram consideradas como secundárias, não sendo utilizadas como principais desfechos mas sim como suporte aos critérios de exclusão, como no caso de presença de doença periodontal. A exclusão de participantes que apresentavam bolsas profundas, de maneira mais frequente e/ou generalizada, foram encaminhados para atendimento na clínica de Periodontia da Faculdade de Odontologia (UNESP/Araraquara) pois necessitavam tratamento odontológico específico.

O tecido periodontal sadio é caracterizado pela cor rosada característica; tamanho, consistência e textura apropriadas; com ausência de sangramento e inflamação (LÖE *et al.*, 1990). Os valores de profundidade de sondagem no tecido sadio varia de 1 a 3 mm (LÖE *et al.*, 1990; BARRINGTON; NEVINS, 1990).

Os resultados dos grupos controle positivo (DGCHX - Periogard®) e teste (TPCHX), apresentando os valores iniciais e finais deste índice como mediana (intervalo interquartil), estão demonstrados a seguir (Tabela 13).

Tabela 13. Mediana, intervalo interquartil e comparação entres os grupos com relação às Variáveis Periodontais (PS, NG e NI)

Variável	Grupo	Inicial	Final	p-valor intra-grupo (inicial vs inicial)
Mediana de PS (intervalo interquartil)	DGCHX	2,10 (0,24)	2,02 (0,25)	0,20
	TPCHX	2,01 (0,20)	2,07 (0,23)	0,73
	p-valor (entre grupos)	0,95	0,26	
Mediana de NG (intervalo interquartil)	DGCHX	- 0,02 (0,05)	-0,06 (0,08)	0,33
	TPCHX	-0,04 (0,07)	-0,02 (0,08)	0,26
	p-valor (entre grupos)	0,22	0,27	
Mediana de NI (intervalo interquartil)	DGCHX	2,06 (0,22)	1,99 (0,27)	0,08
	TPCHX	1,99 (0,12)	2,02 (0,29)	0,79
	p-valor (entre grupos)	0,80	0,12	

* diferença significativa ao nível alfa de 5%, de acordo com o teste de Wilcoxon. **Fonte: Dados da pesquisa**

De modo geral, podemos observar que não existe diferença significativa intergrupos nem intragrupo tanto para o controle (DGCHX) quanto para o teste (TPCHX) em relação as variáveis periodontais PS, NG e NI (p -valores $> 0,05$).

Para verificar a distribuição dos dados em relação à profundidade de sondagem (PS), foi construído o gráfico do tipo *Boxplot* abaixo (Figura 25). Neste está apresentada a evolução da PS ao longo do período de avaliação dos grupos teste (TPCHX) e controle positivo (DGCHX), sendo utilizados os dados de valor máximo, valor mínimo, primeiro quartil, terceiro quartil e mediana (Tabela 14) para sua construção.

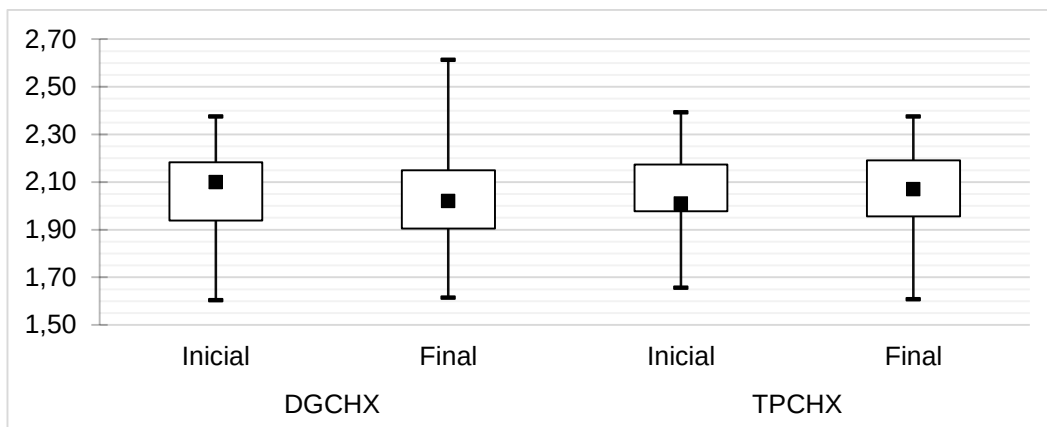


Figura 25. Boxplot da variável profundidade de sondagem (PS)
Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 14. Valores máximo, mínimo, quartis (1º e 3º) e mediana em relação ao PS dos grupos controle (DGCHX) e teste (TPCHX)

Grupos		DGCHX		TPCHX	
Variável		Inicial	Final	Inicial	Final
PS	Máximo	2,38	2,61	2,39	2,38
	Terceiro quartil	2,18	2,15	2,17	2,19
	Mediana	2,10	2,02	2,01	2,07
	Primeiro quartil	1,94	1,90	1,98	1,96
	Mínimo	1,60	1,61	1,66	1,61

Fonte: Dados da pesquisa

Conforme mencionado anteriormente, não foi observada diferença estatística inter- nem intragrupos em relação à PS, sendo o comportamento dos grupos controle e teste muito semelhante, com mediana aproximada de dois (PS ~ 2 mm), com tendência a manutenção deste índice com utilização dos produtos.

Para verificar a distribuição dos dados em relação ao nível gengival (NG), foi construído o gráfico do tipo *Boxplot* abaixo (Figura 26). Neste está apresentada a evolução do NG ao longo do período de avaliação dos grupos teste (TPCHX) e controle positivo (DGCHX), sendo utilizados os dados de valor máximo, valor mínimo, primeiro quartil, terceiro quartil e mediana (Tabela 15) para sua construção.

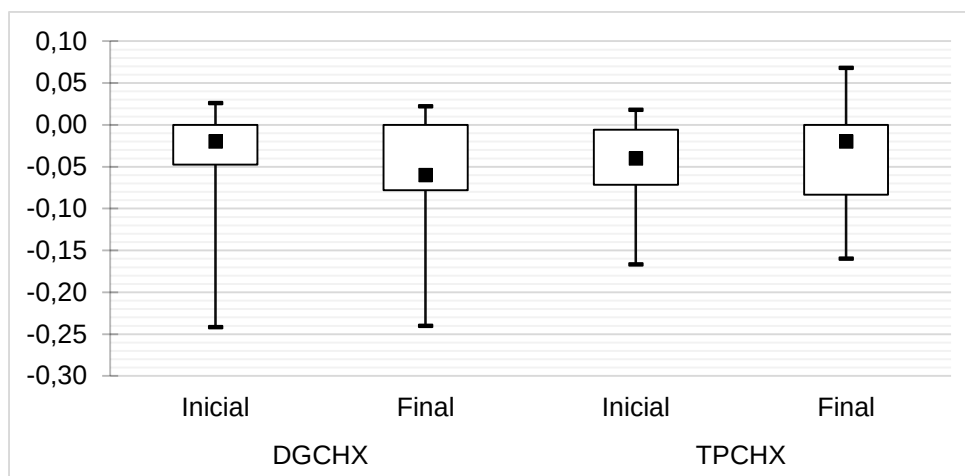


Figura 26. Boxplot da variável nível gengival (NG)

Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 15. Valores máximo, mínimo, quartis (1º e 3º) e mediana em relação ao NG dos grupos controle (DGCHX) e teste (TPCHX)

Grupos		DGCHX		TPCHX	
Variável		Inicial	Final	Inicial	Final
NG	Máximo	0,03	0,02	0,02	0,07
	Terceiro quartil	0,00	0,00	-0,01	0,00
	Mediana	-0,02	-0,06	-0,04	-0,02
	Primeiro quartil	-0,05	-0,08	-0,07	-0,08
	Mínimo	-0,24	-0,24	-0,17	-0,16

Fonte: Dados da pesquisa

Conforme mencionado anteriormente, não foi observada diferença estatística inter- nem intragrupos em relação ao NG, sendo o comportamento dos grupos controle e teste muito semelhante, com mediana aproximada de zero ($NG \sim 0$), com tendência a manutenção deste índice com utilização dos produtos.

Os resultados (Figura 26) indicam que a recessão gengival esteve presente nesta amostra porém não apresentando diferença nem intra nem entre os grupos. A recessão possui forte relação com a incorreta escovação dentária, por exemplo, com aplicação de força excessiva, movimentação incorreta das cerdas, entre outras. Esta é a causa mais significativa porém outros fatores são associados como a inflamação gengival, hábitos pessoais (p.ex. tabagismo) e até instrumentações periodontais frequentes (BJÖRN *et al.*, 1981). Os valores apresentados se encontram dentro da

normalidade, sendo orientado os participantes a como realizar a escovação adequada e evitar o agravamento deste problema gengival.

Para verificar a distribuição dos dados em relação ao nível inserção clínica (NI), foi construído o gráfico do tipo *Boxplot* abaixo (Figura 27). Neste está apresentada a evolução do NI ao longo do período de avaliação dos grupos teste (TPCHX) e controle positivo (DGCHX), sendo utilizados os dados de valor máximo, valor mínimo, primeiro quartil, terceiro quartil e mediana (Tabela 16) para sua construção.

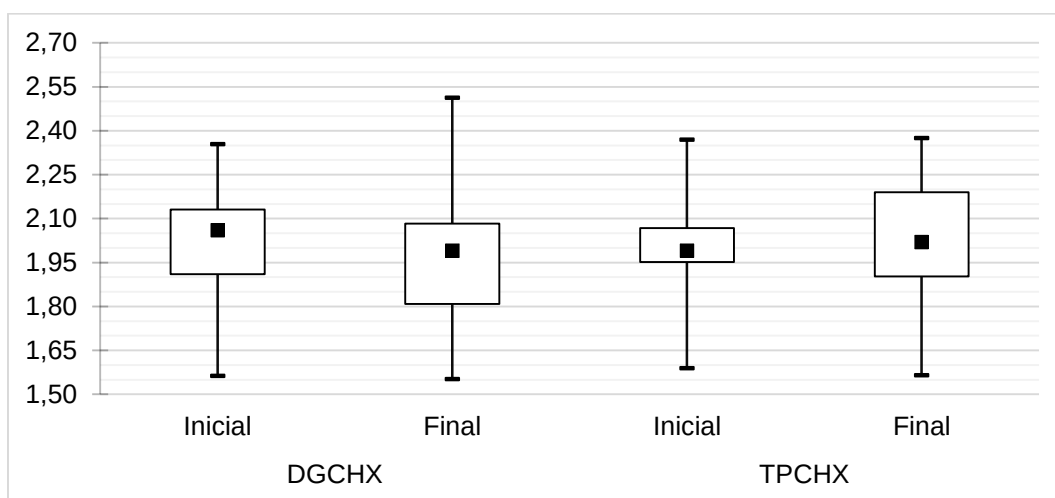


Figura 27. Boxplot da variável nível de inserção clínica (NI)

Fonte: Dados da pesquisa

Tabela 16. Valores máximo, mínimo, quartis (1º e 3º) e mediana em relação ao NI dos grupos controle (DGCHX) e teste (TPCHX)

Grupos		DGCHX		TPCHX	
	Variável	Inicial	Final	Inicial	Final
NI	Máximo	2,35	2,51	2,37	2,38
	Terceiro quartil	2,13	2,08	2,07	2,19
	Mediana	2,06	1,99	1,99	2,02
	Primeiro quartil	1,91	1,81	1,95	1,90
	Mínimo	1,56	1,55	1,59	1,57

Fonte: Dados da pesquisa

Conforme mencionado anteriormente, não foi observada diferença estatística intra- nem intergrupos em relação ao NI, sendo o comportamento dos grupos controle e teste muito semelhante, com mediana aproximada de dois (NI ~ 2), com tendência a manutenção deste índice com utilização dos produtos.

Esses resultados confirmam que os participantes da pesquisa não tem doença periodontal, estando de acordo com os critérios de inclusão/exclusão, visto que o estudo buscou avaliar se o produto teste (TPCHX) poderia ou não levar a formação de biofilme e com isso o aparecimento da doença. Não foi observado alteração significativa nas variáveis periodontais (PS, NG e NI) com utilização de ambos produtos, demonstrando que o produto teste apresentou as mesmas características do produto controle positivo, estando os resultados adequados. Ademais, o bochecho com clorexidina possui ação mais supragengival, apresentando pouco efeito sobre bolsas periodontais, não penetrando na região subgengival e, como consequência, não atuando diretamente nelas (PITCHER *et al.*, 1980).

Durante as avaliações periodontais, foi realizada inspeção visual para conferência se houve ou não aparecimento de manchas nos dentes, língua e restaurações após utilização dos produtos, devido a possibilidade de aparecimento de manchas (amareladas e/ou amarronzadas) com utilização da clorexidina (FLÖTRA *et al.*, 1972; LÖE *et al.*, 1976). Esse é um efeito adverso muito frequente e apesar destas manchas serem extrínsecas, originadas a partir da interação de cromógenos alimentares e da clorexidina, o participante pode notar o manchamento ou escurecimento e decidir descontinuar o tratamento devido à alteração estética (ADDY *et al.*, 1985; ZANATTA; RÖSING, 2007). A coloração dental, também denominada pigmentação, é frequentemente observada nas faces linguais e vestibulares, as quais tem maior contato com o produto quando se é feito o bochecho (HERRERA; SERRANO, 2018).

Na tabela a seguir (Tabela 17), podemos observar a incidência do aparecimento de manchas ao final do período de utilização dos produtos à base de clorexidina. Ao final da avaliação periodontal, independentemente da etapa do estudo em que o participante estava, nos casos que se foi observado manchamento foi realizada a limpeza (raspagem simples) para remoção das manchas extrínsecas. Como a limpeza também foi realizada ao início de cada etapa do estudo, as possíveis manchas referentes à alimentação ou algum outro fator eram removidas, sendo o participante iniciando cada etapa “sem manchas”.

Tabela 17. Incidência de pigmentação (manchamento) observada nos grupos controle positivo (DGCHX) e teste (TPCHX)

Variável	Grupo	n (%)	p-valor
Pigmentação	DGCHX	06 (28,6)	0,025*
	TPCHX	01 (4,8)	

* diferença significativa ao nível alfa de 5%, de acordo com o teste de McNemar. **Fonte: Dados da pesquisa**

De acordo com o teste de McNemar, houve uma associação entre tratamento e manchas do esmalte dentário após a utilização dos produtos à base de clorexidina na amostra avaliada. Entretanto, existe diferença estatística significativa entre os grupos DGCHX e TPCHX (p -valor = 0,025), sendo observado seis casos de manchas no grupo controle positivo (28,6%, 6 participantes) e só um caso no grupo teste (4,8%, 1 participante).

Portanto, foram observados sete (07) casos de aparecimento de manchas dentre as quarenta e duas (42) observações (21 participantes x 2 etapas = 42 observações), representando 17% do total amostral. Dentre os casos de manchamento, seis (06) foram observados com a utilização do produto controle positivo (DGCHX) e apenas um (01) com o produto teste (TPCHX), representando, respectivamente, 86% e 14% do relatado para manchas (Figura 28).

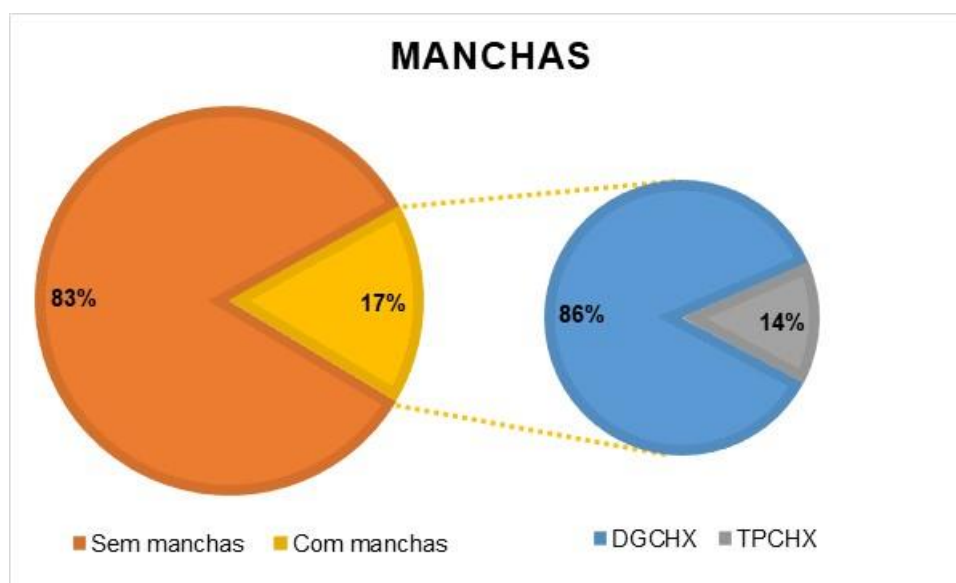


Figura 28. Porcentagem de casos observados de pigmentação (manchamento)

Fonte: Dados da pesquisa

Dentre o observado para DGCHX, os seis (06) participantes apresentaram maior quantidade de manchas e também manchas mais escuras, de tonalidade mais amarronzada, nos dentes. Para o TPCHX, apenas um (01) participante apresentou algumas pequenas manchas mais claras, de tonalidade mais amarelada, nos dentes, sendo que este também apresentou manchas amarronzadas nos dentes quando utilizou o outro produto (DGCHX). A intensidade e quantidade de manchas pode ter relação com a alimentação do indivíduo, podendo ser aumentada conforme ingestão de produtos cromogênicos, como chá e café.

Alguns exemplos de manchamento são disponibilizados nas imagens a seguir (Figura 29).



Figura 29. Exemplos de manchas amarronzadas (DGCHX)

Fonte: Arquivo Pessoal

Em resumo, foi então observado a maior tendência do produto controle positivo em ocasionar pigmentação nos dentes e restaurações, sendo o produto teste com menor tendência.

A avaliação e acompanhamento da utilização dos produtos teste, foi realizada através da aplicação do “Questionário ‘Satisfação e Utilização’” (Apêndice 2), sendo

obtido dados referentes a percepção do participantes, principalmente em relação aos possíveis efeitos adversos durante a utilização dos produtos. A seguir, os gráficos (Figura 30) e tabela (Tabela 18) indicam os resultados obtidos.

As questões foram expostas aos participantes para verificação de sua percepção sobre a utilização, possibilitando que fosse pontuado possíveis efeitos adversos bem como os benefícios observados. As respostas foram agrupadas como desfecho positivo e negativo, ou seja, resultados considerados como bom/satisfatório ou ruim/insatisfatório, para que fosse possível realizar a análise estatística utilizando o teste de McNemar. Esse agrupamento das respostas foi realizado levando em consideração o que seria melhor, mais conveniente com a utilização de um produto enxaguatório.

Foi verificada a mudança entre a fase DGCHX (controle positivo) em comparação com a fase TPCHX (teste) nos momentos de avaliação intermediária e final. Os p -valores representam a comparação entre os grupos nestes momentos pré-determinados. A comparação realizada verifica se existe alterações na opinião dos participantes em cada um dos quesitos avaliados (gosto do produto; tempo de permanência gosto; alteração paladar; conveniência utilização produto; tempo bochecho; utilização diária, 2x/dia; opinião geral sobre o produto; percepção limpeza/redução de placa) em relação à utilização de cada produto, independente da ordem utilizada.

Com utilização do teste de McNemar, evidenciamos se houve concordância ou discordância na opinião de cada participante. Quando houve grande mudança de opinião, é possível observar um p -valor significativo.

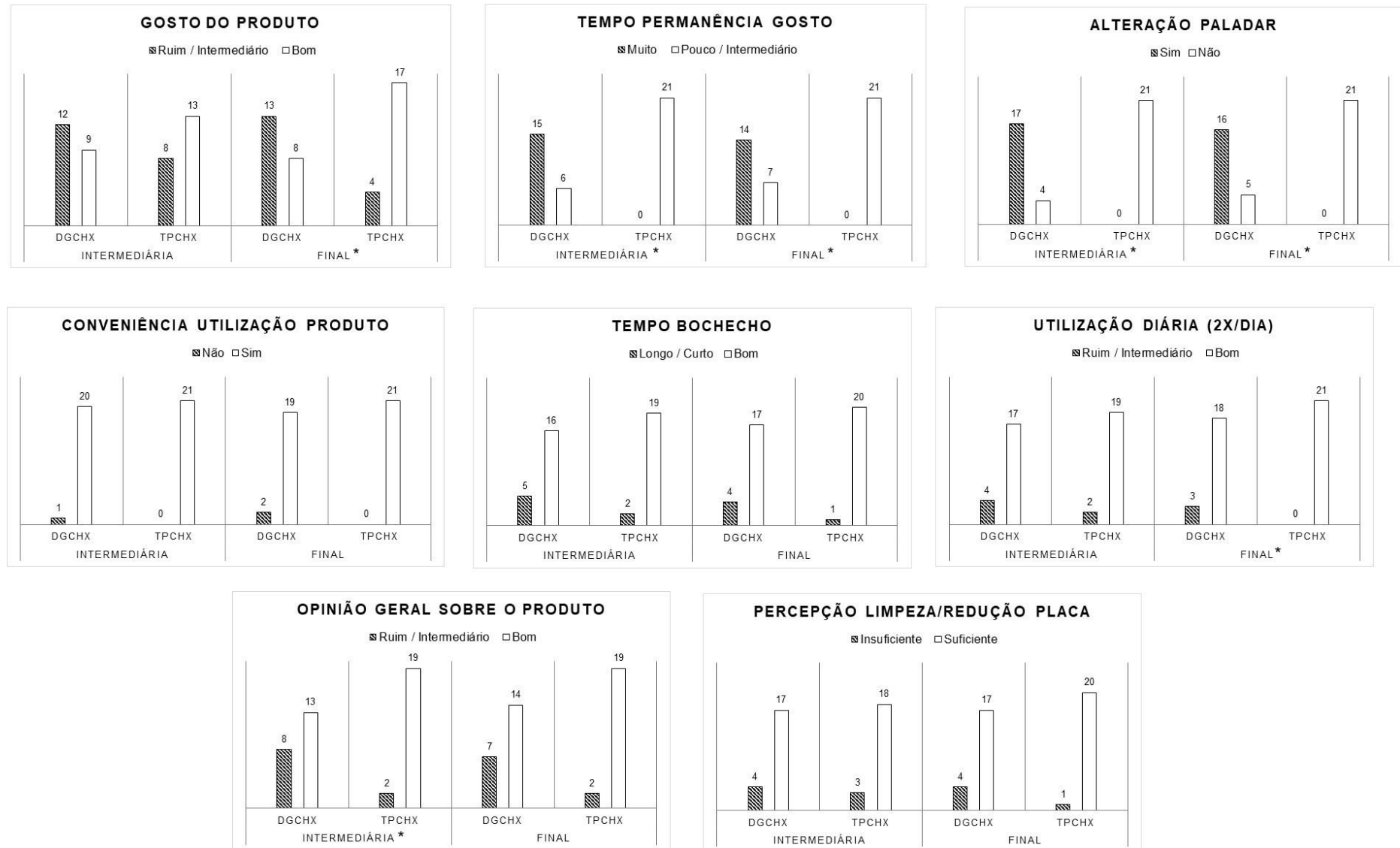


Figura 30. Gráficos referentes aos dados obtidos do Questionário de Satisfação e Utilização agrupados conforme desfechos positivo ou negativo
 * diferença significativa ao nível alfa de 5%, de acordo com o teste de McNemar. **Fonte: Dados da pesquisa**

Tabela 18. Distribuição dos participantes da pesquisa de acordo com os desfechos centrados no participante

Perguntas	Intermediária		p	Final		p
	DGCHX n (%)	TPCHX n (%)		DGCHX n (%)	TPCHX n (%)	
1. Como foi o gosto do produto? Ruim / Intermediário Bom	12 (57,1) 09 (42,9)	08 (38,1) 13 (61,9)	0,24	13 (61,9) 08 (38,1)	04 (19,0) 17 (81,0)	0,007*
2.Quanto tempo o gosto do produto permaneceu na boca após o uso? Pouco / Intermediário Muito	06 (28,6) 15 (71,4)	21 (100,0) 00 (0,0)	0,0001*	07 (33,3) 14 (66,7)	21 (100,0) 00 (0,0)	0,0001*
3. Percebeu se o gosto de comidas ou bebidas foi alterado? Sim Não	17 (81,0) 04 (19,0)	00 (0,0) 21 (100,0)	<0,0001*	16 (76,2) 05 (23,8)	00 (0,0) 21 (100,0)	<0,0001*
4. O uso do enxaguatório foi conveniente? Sim Não	20 (95,2) 01 (4,8)	21 (100,0) 00 (0,0)	1,00	19 (90,5) 02 (9,5)	21 (100,0) 00 (0,0)	0,50
5. Qual a sua opinião sobre o tempo de bochecho (30 segundos)? Bom Longo / Curto	16 (76,2) 05 (23,8)	19 (90,5) 02 (9,5)	0,257	17 (81,0) 04 (19,0)	20 (95,2) 01 (4,8)	0,18
6. Como foi utilizar o produto diariamente (2x ao dia)? Ruim / Intermediário Bom	04 (19,0) 17 (81,0)	02 (9,5) 19 (90,5)	0,31	03 (14,3) 18 (85,7)	00 (0,0) 21 (100,0)	<0,0001*
7. Qual a sua opinião geral sobre o produto? Ruim / Intermediário Bom	08 (38,1) 13 (61,9)	02 (9,5) 19 (90,5)	0,03*	07 (33,3) 14 (66,7)	02 (9,5) 19 (90,5)	0,059
8. Qual sua percepção da limpeza/redução de placa? Suficiente Insuficiente	17 (81,0) 04 (19,0)	18 (85,7) 03 (14,3)	0,70	17 (81,0) 04 (19,0)	20 (95,2) 01 (4,8)	0,08

* diferença significativa ao nível alfa de 5%, de acordo com o teste de McNemar. **Fonte: Dados da pesquisa**

Em relação ao gosto dos produtos, foi evidenciado diferença significativa utilizando o teste de McNemar em relação à avaliação final, sendo apresentada uma discordância na qual treze participantes (13, 61,9%) classificaram o gosto do produto controle positivo (DGCHX) como “Ruim/Intermediário” em contrapartida à apenas quatro participantes (04, 19,0%) classificando produto teste (TPCHX) como gosto “Intermediário/Ruim” (p -valor = 0,007). Com isso, é indicado que mais pessoas consideraram que o produto teste apresentou melhor gosto em relação ao controle positivo.

O gosto do produto foi percebido pelos participantes tanto referente ao sabor de menta característico quanto ao residual amargo. É possível observar que a percepção como “Ruim/Intermediário” foi mais atribuída ao produto contendo DGCHX (Periogard®), sendo relatado pelos participantes principalmente o sabor amargo associado à clorexidina. Mesmo seguindo as recomendações de não consumir alimentos ou bebidas logo após a utilização dos produtos, foi observado esse desfecho negativo em relação ao DGCHX.

Ressalvas ao quesito “gosto” do produto teste (TPCHX) foram realizadas devido à “falta de refrescância” quando em comparação à outras experiências do participante, evidenciando na verdade uma comparação entre a sensação de “refrescância” e não propriamente ao sabor do produto. No geral, o gosto do produto teste (TPCHX) foi mais avaliado como “Bom”, sendo relatado como “um gosto neutro” ou “um gosto suave”; já o produto controle positivo (DGCHX) foi mais avaliado como “Ruim / Intermediário”, sendo apontado como “um gosto amargo” ou “um gosto muito forte”, sendo o “forte” em relação à um “excesso de refrescância”.

Já em relação ao tempo de permanência do gosto do produto, existiu diferença estatística tanto na avaliação intermediária quanto na final quando comparados os grupos experimentais. Foi considerado que o aceitável seria que o gosto residual após bochecho com os produtos não fosse longo, sendo positivo caso o tempo fosse classificado como “Pouco/Intermediário”, pois este poderia ser um dos fatores de colaborariam para alteração do sabor de alimentos e bebidas. De maneira geral, o incômodo ocasionado pelo tempo classificado como “Muito” só foi relatado para o grupo controle positivo (DGCHX).

As possibilidades para que o produto teste (TPCHX) fosse classificado como “Pouco/Intermediário” pelos participantes foram à de menor concentração e/ou

menor tempo de permanência do aroma menta em relação ao produto comercial. O grupo controle positivo (DGCHX) utilizou o Periogard® como produto, sendo este composto por outras substâncias adjuvantes para otimizar o gosto do produto, além de potencializar o aroma (composição aromática de menta) e também da “refrescância” associada. O tempo de permanência do gosto no caso do produto comercial como “Muito” é associado tanto ao certo “excesso” quanto ao gosto amargo residual identificado, sendo um fator que corrobora com a pior avaliação tanto em relação ao tempo de permanência quanto ao gosto.

Como a “robustez” da composição do produto teste (TPCHX) é menor do que o produto comercial, sendo uma formulação simples contendo apenas aroma menta líquido e corante, era de se esperar que o gosto do produto associado ao aroma menta fosse menos intenso e permanecesse por menor tempo. Isso foi comprovado pela avaliação como “Pouco/Intermediário” dos participantes quanto a análise do tempo de permanência do gosto do produto.

O contrário foi observado como um ponto negativo na utilização do produto comercial (DGCHX), sendo que esse “exagero” da formulação comercial visa justamente “mascarar” a clorexidina. O exagero foi até percebido como uma certa “ardência”, associada à uma “refrescância” em excesso relatada na avaliação por participantes do grupo controle (DGCHX). A “refrescância” é associada à limpeza nos produtos odontológicos, sendo o aroma menta explorado com essa finalidade (JARDIM *et al.*, 2009). Porém, este quesito deve ser bem dosado para que não se torne algo que impacte negativamente na utilização do produto.

Outro ponto que foi observada diferença estatística foi em relação à alteração do paladar. Essa é uma das perguntas de maior importância para segregar os dois produtos, sendo este um efeito adverso muito comum associado à clorexidina, que pode se apresentar mesmo com utilização em curtos períodos (LOUREIRO *et al.*, 2004). Dependendo do aparecimento deste efeito adverso, podemos ter a continuidade ou abandono da terapia pelo paciente.

De acordo com o teste de McNemar, podemos observar que existe diferença estatística significativa entre os grupos controle positivo (DGCHX) e teste (TPCHX) quando comparamos o relato de alteração no paladar tanto na avaliação intermediária quanto final (p -valor < 0,0001). No caso do produto teste (TPCHX) esse efeito não foi relatado, ou seja, não houve nenhum caso de percepção de alteração no sabor nem de comidas nem de bebidas após sua utilização.

Devido ao efeito adverso relacionado ao paladar quando utilizado o produto controle (DGCHX), alguns participantes apresentaram algumas sugestões para tentar minimizar essa situação, sendo apontado a redução da frequência de utilização diária, sendo “melhor” utilizar apenas uma vez ao dia, e também a redução no tempo de bochecho. Infelizmente, as sugestões para tentar melhorar a condição de uso do produto não são possíveis pois há necessidade de utilização do volume estabelecido no intervalo aproximado de 12 horas com duração do bochecho de 30 segundos, que foi estabelecido pela substantividade e indicação clínica da clorexidina na forma de digluconato. Mesmo com intervalos entre utilização e alimentação e/ou ingestão de líquidos, ainda foi observado estas alterações no paladar.

Foram relatados problemas como a inconveniência da utilização do produto controle positivo (DGCHX), sendo associados ao gosto residual amargo e alteração de paladar que dificultaram a utilização do produto mesmo neste curto período (2 semanas). Além disso, um dos motivos pelo o qual um dos participantes se retirou do estudo (figura 15 – fluxograma do estudo) foi pelos efeitos adversos do DGCHX, sendo relatado gosto excessivamente forte assimilado até como uma certa “ardência”, amargor e alteração do paladar. Frisamos que nenhum dos participantes apresenta alergia à produtos com clorexidina, sendo que o participante que se retirou devido aos efeitos adversos do DGCHX não apresentou nenhum problema em relação à utilização do TPCHX.

Quando observamos a conveniência da utilização do produto, bem como o tempo de bochecho e percepção de manutenção da limpeza/redução do acúmulo de placa não foi observado diferença estatística com o teste de McNemar (p -valor $> 0,05$). Os produtos foram então avaliados de maneira similar, sendo considerados como capazes de manter a limpeza dos dentes, com capacidade de reduzir o acúmulo de placa bacteriana (“Suficiente”); sendo conveniente a utilização, ou seja, sem situações limitantes para continuar a utilização, com exceção do mencionado acima com um (01) participante; e sendo considerado o tempo de bochecho como “Bom”.

Já em relação à utilização diária, existe diferença estatística na avaliação final (p -valor = 0,0001), sendo reportado por todos os participantes que o produto teste (TPCHX), além de conveniente, era boa a utilização duas vezes ao dia (desfecho

positivo - denominado por “Bom”). Como mencionado acima, existiram diferenças entre os efeitos adversos relacionados à clorexidina com os seus diferentes sais empregados neste estudo clínico, sendo que ao utilizar o DGCHX foi relatado pelos participantes efeitos adversos e dificuldade na utilização, sendo sugerido que duas vezes ao dia era “Ruim/Intermediário” e que talvez se fosse uma única vez ao dia poderia ser minimizado esses inconvenientes.

No quesito opinião geral sobre os produtos, foram levados em conta desde o gosto do mesmo até os efeitos negativos, sendo feito um “balanço geral” pelo participante para determinar se o produto era “Bom” (desfecho positivo) ou “Ruim/Intermediário” (desfecho negativo). Foi observada diferença estatística na avaliação intermediária (p -valor = 0,03), sendo que mais participantes julgaram como “Ruim/Intermediário” o produto controle positivo (DGCHX) (38,1%, 08 participantes) discordando do avaliado para o produto teste (TPCHX) (9,5%, 02 participantes). Na avaliação final não foi observado diferença estatística (p -valor = 0,059).

Em resumo, os produtos foram considerados pelos participantes como bons, conseguindo manter a limpeza dos dentes. Entretanto, o produto controle positivo (DGCHX) foi julgado como “pior” que o produto teste (TPCHX) devido aos fatores anteriormente mencionados, como gosto amargo e alteração de paladar.

O produto teste (TPCHX) também teve sugestões para melhoria dadas pelos participantes, sendo que alguns gostaram muito do sabor “neutro” ou “suave” mas alguns consideraram como negativo comparado aos produtos comerciais previamente utilizados, pontuando a necessidade de maior percepção da “refrescância” para se assemelhar mais ao disponível no mercado.

Van Strydonck e colaboradores (2012) realizaram uma revisão sistemática para verificar o efeito da clorexidina em forma de enxaguatório bucal, associada à escovação (higiene bucal habitual), na placa bacteriana, na inflamação gengival e no aparecimento de manchas nos dentes, língua e restaurações em pacientes que tinham gengivite. Os autores relataram que, de acordo com os artigos selecionados, a utilização de enxaguatório bucal contendo clorexidina em associação à higiene bucal habitual (com escovação dos dentes), é possível observar efeitos anti-placa e anti-gengivite, sendo esta afirmação suportada com forte evidência. Ainda, os autores indicam que estes procedimentos associados podem resultar em redução de placa aproximada de 33% e de inflamação gengival aproximada de 26% quando em comparação aos controles negativos quando em período superior à quatro semanas,

independentemente da concentração de clorexidina utilizada (0,12% ou 0,2%) (VAN STRYDONCK *et al.*, 2012; SEGRETO *et al.*, 1986).

Apesar deste efeitos benéficos, existe também um aumento na incidência de manchas e distúrbios no paladar quando realizado o bochecho com produtos contendo digluconato de clorexidina. Dos trinta (30) artigos selecionados na revisão sistemática destes autores, dezenove (19, 63,3%) artigos relataram maior propensão ao manchamento e sete (07, 23,3%) relataram alterações no paladar com utilização da clorexidina (VAN STRYDONCK *et al.*, 2012).

Em nosso estudo, ambos efeitos foram observados. O distúrbio no paladar foi mais frequentemente relatado, sendo que dentre os vinte e um (21) participantes, dezessete (17, 81,0%) mencionaram alteração no sabor de comida e/ou bebida após utilização do produto controle positivo (DGCHX). Já em relação ao manchamento, seis participantes (06, 28,6%) apresentaram aumento na incidência de manchas em dentes e restaurações ao utilizar o DGCHX.

Quando observamos os resultados de manchamento e de alteração de paladar para o produto teste (TPCHX), é possível demonstrar que o enxaguatório contendo o novo sal de clorexidina não teve relato de alteração no sabor de alimentos nem bebidas, bem como apresenta uma menor tendência ao manchamento de dentes e restaurações. Após utilização do produto teste contendo TPCHX, apenas em um participante (01, 4,8%) foi observada a presença de pequenas manchas amareladas na face lingual de alguns dentes superiores; e nenhum participante relatou alterações no paladar ao comer ou beber após o bochecho. Essa diferença entre os produtos foi comprovada pela análise estatística, sendo p -valor = 0,025 para manchas e p -valor > 0,0001 para paladar.

Está bem estabelecido que a clorexidina é capaz de reduzir o biofilme bacteriano e também a inflamação gengival associada, sendo observado no presente estudo a redução relativa, expressa em mediana (intervalo interquartil), no índice de placa (IP – SILNESS; LÖE, 1964) de 55,23 (32,22) no grupo controle DGCHX e de 32,09 (40,02) no grupo teste TPCHX; e no índice gengival (IG - LÖE, 1967) de 41,42 (38,31) no grupo controle DGCHX e de 20,72 (46,30) no grupo teste TPCHX. Apenas para o IP houve diferença estatística, com p -valor = 0,04. O índice de sangramento à sondagem (SS) também apresentou redução em ambos os

grupos, sendo de 30,13 (53,62) no grupo controle DGCHX e de 17,59 (31,79) no grupo teste TPCHX, não existindo diferença estatística.

Com estes resultados, pode ser estabelecida a tendência na redução dos índices de placa bacteriana, gengivite e sangramento como similar entre os dois produtos avaliados. A diferença primordial é observada na avaliação dos participantes em relação aos efeitos adversos percebidos, como a alteração do paladar e presença de manchas no grupo controle (DGCHX), sendo o grupo teste (TPCHX) destituído deste efeito no paladar e com tendência menor ao manchamento dos dentes e restaurações.

Embora este estudo possua uma característica de um estudo piloto, iniciando a avaliação clínica do tetrapalmitato de clorexidina em relação ao controle químico da placa, foi possível estabelecer algumas importantes propriedades deste sal insolúvel, como o benefício em relação aos efeitos adversos com manutenção do perfil de ação esperado para clorexidina. No entanto, sugerimos algumas alterações na metodologia para estudos posteriores, para confirmação das tendências observadas em nosso estudo.

Em relação ao desenho amostral, realizamos um ensaio clínico cruzado (*crossover*) com estimativa de vinte participantes completando as duas etapas ($n = 20$), porém sugerimos um estudo com maior tamanho amostral, como o de não inferioridade, devido à alguns fatores, como: 1) possível “mascaramento” de resultados na segunda etapa do estudo, sendo que após a intervenção da primeira etapa, pode existir participantes mais instruídos e cuidadosos em relação à higiene oral (efeito *Hawthorne* - FRENCH, 1953; WICKSTRÖM; BENDIX, 2000), sendo que ainda em nosso estudo tínhamos como critério de exclusão a realização de procedimentos periodontais anteriores por no mínimo 12 meses, ou seja, muitos participantes não realizavam a profilaxia odontológica com frequência anual, podendo interferir então nos resultados observados, principalmente em relação ao Índice de Placa que é um parâmetro muito sensível à mudanças comportamentais; 2) possibilidade de perda de seguimento entre as etapas, sendo sugerido um estudo de braços paralelos com maior tempo de seguimento, para reduzir o possível efeito *Hawthorne*; e 3) possível diferença entre a ação em biofilme dental dos diferentes sais, sendo o TPCHX mais lipossolúvel que o DGCHX, podendo impactar na permeação e consequente ação no biofilme do TPCHX, favorecendo a sua ação e interferindo, por exemplo, no resultado do IP da segunda etapa.

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.

7. PERSPECTIVAS

Como perspectivas para estudos futuros, devido à possível perda de substantividade do sal TPCHX por não ter grupamentos guanidínicos livres para realizar interação com a película salivar e tecidos, sugere-se realizar estudos utilizando concentração maior deste sal para compensar esse possível interferente na ação anti-placa. Sugere-se utilização do sal TPCHX à 0,45%, baseado no fato de que este apresenta menor tendência ao aparecimento de efeitos adversos tanto relacionados ao manchamento de dentes, língua e restaurações, quanto alteração de paladar, sendo classificado como insípido.

Também sugere-se realização de um estudo randomizado controlado de braços paralelos, com intuito de verificação de não inferioridade, comparando o produto teste (TPCHX) com o produto controle positivo (DGCHX). Assim, com um tamanho amostral maior, poderá ser explorada a não inferioridade em relação ao padrão ouro para controle químico de placa bacteriana, visando reduzir um possível impacto originado pelo efeito *Hawthorne*.

Por fim, sugere-se também a realização de estudo *in vitro* e/ou *in vivo* para avaliar a permeação e ação em biofilme dental do sal TPCHX, buscando explorar o(s) mecanismo(s) de ação deste novo sal de clorexidina.

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.

APÊNDICES

Apêndice 1. Entrevista e Questionário Sócio Demográfico Individual

Número etiqueta produto:		Data:	
--------------------------	--	-------	--

Características	Respostas			
Idade (anos)	☐ 20-40	☐ 40-60	☐ Mais de 60	
Gênero	☐ Feminino	☐ Masculino		
Gestante/Lactante	☐ Sim	☐ Não		
Utilização contraceptivo hormonal	☐ Sim	☐ Não		
Escolaridade	☐ Nenhuma	☐ Médio incompleto	☐ Superior completo	
	☐ Fundamental incompleto	☐ Médio completo		
	☐ Fundamental completo	☐ Superior incompleto		
Tabagismo	☐ Sim	☐ Não		
Etilismo	☐ Sim, pouco	☐ Sim, moderado	☐ Sim, frequente	☐ Não
Utilização de Antibióticos nos últimos 6 meses	☐ Sim	☐ Não		
Utilização de Anti-inflamatórios nos últimos 3 meses	☐ Sim	☐ Não		
Tratamento periodontal nos últimos 12 meses	☐ Sim	☐ Não		
Condição higiene oral	☐ Boa	☐ Ruim		
Utilização prótese dental	☐ Sim	☐ Não		
Gengivite generalizada	☐ Sim, ≥ 30% sítios ☐ Sim, < 30% sítios			
Placa bacteriana	☐ Sim, ≥ 30% sítios ☐ Sim, < 30% sítios			
P.I. (Índice de Placa)	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
G.I. (Índice Gengival)	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Medidas de profundidade de sondagem				
Nível de inserção clínica				
Sangramento à sondagem utilizando sonda	☐ Positivo (+) ☐ Negativo (-)			

Apêndice 2. Questionário "Satisfação e Utilização"

Número etiqueta produto:	Data:
--------------------------	-------

Perguntas	Respostas
Como foi o gosto do produto?	() Ruim () Intermediário () Bom
Quanto tempo o gosto do produto permaneceu na boca após o uso?	() Pouco () Intermediário () Muito
Percebeu se o gosto de comidas ou bebidas foi alterado? (Sentiu alguma diferença enquanto comia ou bebia?)	() Sim () Não
O uso do enxaguatório foi conveniente? (Conseguiu utilizar o produto corretamente?)	() Sim () Não
Qual a sua opinião sobre o tempo de bochecho (30 segundos)?	() Curto () Bom () Longo
Como foi utilizar o produto diariamente (2x ao dia)? (Qual a sua opinião sobre a utilização diária do produto?)	() Ruim () Intermediário () Bom
Qual a sua opinião geral sobre o produto?	() Ruim () Intermediário () Bom
Qual sua percepção da limpeza/redução de placa? (Você sentiu seus dentes mais "limpos"?)	() Suficiente () Insuficiente
Algum problema foi identificado enquanto utilizava o produto? Se sim, explique, por favor.	_____

(Para uso do pesquisador) Volume frasco após utilização.

Apêndice 3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu _____,
RG _____, Estado Civil _____, Idade ____ anos,
Residente na _____, N°. _____,
Compl. _____, Bairro _____, Cidade _____,
Telefone _____.

Fui convidado a participar do estudo “Desenvolvimento do enxaguatório bucal contendo tetrapalmitato de clorexidina e ensaio clínico”, sendo esclarecido sobre os seguintes pontos:

1. O trabalho tem por finalidade avaliar eficácia de enxaguatório bucal contendo tetrapalmitato de clorexidina na prevenção de placa bacteriana por meio da comparação com o digluconato de clorexidina, sendo esta avaliação feita por meio de exame dos dentes e da gengiva;
2. Ao participar desse trabalho estarei contribuindo com o desenvolvimento de uma nova opção de tratamento, possivelmente com menores efeitos colaterais e melhor eficácia; e também terei meus dentes e gengivas tratados com relação a possíveis problemas periodontais;
3. A minha participação na pesquisa terá a duração de 60 dias, sendo que durante os primeiros 15 dias utilizarei um dos dois produtos testes, sem saber qual utilizarei, e que após essa primeira etapa irei aguardar 30 dias sem utilizar nenhum produto enxaguatório bucal, retornando para continuação do estudo, sendo que nesta segunda etapa utilizarei o outro produto teste, novamente sem saber qual utilizarei nesse período, por período igual ao anterior, de 15 dias. Serei convidado a responder questionários que serão me apresentados e explicados pela pesquisadora e/ou equipe responsável; serei instruído em relação à higiene bucal e que durante o período da pesquisa não poderei utilizar outro tipo de enxaguatório bucal, tendo que esperar 30 dias após o término da pesquisa para utilizar outro tipo de enxaguatório; e irei comparecer à Faculdade de Odontologia em períodos pré-estabelecidos, sendo meu comparecimento semanal em apenas um período do dia,

sendo necessário aproximadamente 1 hora para que possa responder os questionários, para que seja realizado as avaliações e procedimentos odontológicos e para recebimento da amostra e explicação de sua utilização;

4. Ao participar dessa pesquisa poderá surgir efeitos colaterais como sensação de gosto amargo na boca; alteração temporária na percepção de gostos; amarelamento e manchas nos dentes, língua e restaurações; e irritação na parte interna da boca. Para minimizar esses riscos, deverei seguir a forma de uso corretamente indicada pela pesquisadora e/ou equipe de pesquisa, e, caso seja necessário, deverei descontinuar o tratamento caso os efeitos sejam incomodativos, informando a pesquisadora e/ou equipe de pesquisa;
5. Todas as vezes que houver necessidade de retorno, voltarei à Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP – Clínica de Periodontia; e caso necessite de ressarcimento, devo me encaminhar também à Faculdade de Odontologia nos dias especificados para a realização da pesquisa, solicitando o mesmo ao pesquisador responsável;
6. Não terei nenhuma despesa ao participar desse estudo;
7. Meu nome será mantido em sigilo, assegurando assim a minha privacidade e se desejar, serei informado sobre os resultados dessa pesquisa (pela pesquisadora responsável);
8. Poderei me recusar a participar ou mesmo retirar meu consentimento a qualquer momento da realização dessa pesquisa, sem nenhum prejuízo ou penalização (isto é, sem interrupção do meu tratamento, quando for o caso);
9. Qualquer dúvida ou solicitação de esclarecimentos, poderei entrar em contato com a equipe científica do projeto pelo telefone (Carla Maria Ribeiro Ferreira, pesquisadora responsável, [REDACTED], Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP/Araraquara – Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos);
10. Para notificação de qualquer situação, relacionada com a ética, que não puder ser resolvida pelos pesquisadores deverei entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Câmpus de Araraquara da UNESP, pelo telefone (0XX16) 3301-6897;

11. Estou ciente de que em caso de qualquer dano sofrido em virtude de minha participação na pesquisa, farei jus a reparação;
12. Este documento é emitido em duas vias, datadas e assinadas, sendo uma via para o pesquisador responsável e outra para o participante da pesquisa.

Li e concordo em participar como voluntária(o) do estudo “Desenvolvimento do enxaguatório bucal contendo tetrapalmitato de clorexidina e ensaio clínico”.

Araraquara, ____ de _____ de 201____

Assinatura do Participante da Pesquisa

Assinatura da Pesquisadora

ANEXOS

Anexo 1. Ficha de Exame Intra Bucal e Periograma

(Adaptado da Ficha disponível na Clínica de Periodontia da FOAr/UNESP)

Frente:

Data ____/____/____

EXAME INTRA BUCAL:

Aspecto da mucosa oral: _____

Outros: _____

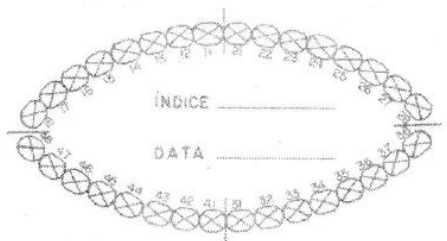
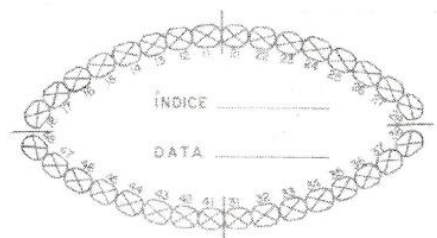
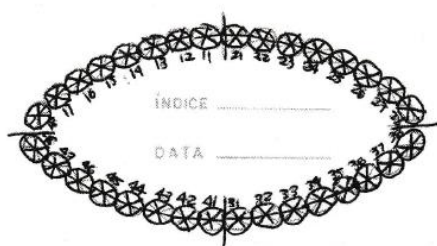
Estado atual da Higiene Bucal: ☐ Muito Boa
(< 10%)

☐ Boa
(11-25%)

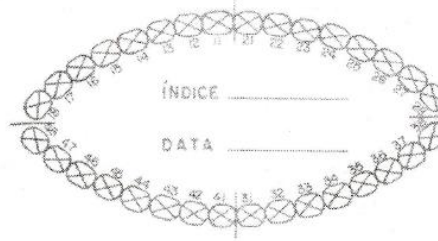
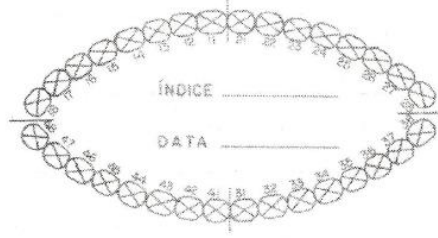
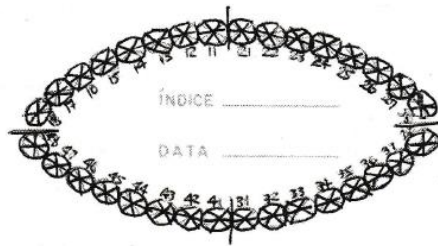
☐ Regular
(26-35%)

☐ Péssima
(> 35%)

Placa Visível:



Sangramento Marginal:



Verso:

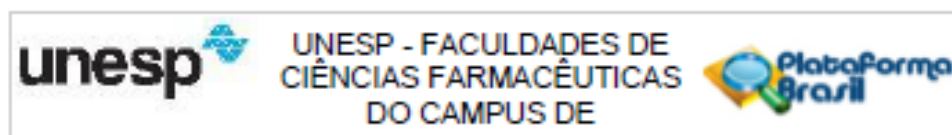
Dente	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Furca																
Mob.																
Sítio	D V M	D V M	D V M	D V M	D V M	D V M	D V M	D V M	M V D	M V D	M V D	M V D	M V D	M V D	M V D	M V D
Sangr.																
N.G.																
P.S.																
N.I.																
Sítio	D L M	D L M	D L M	D L M	D L M	D L M	D L M	D L M	M L D	M L D	M L D	M L D	M L D	M L D	M L D	M L D
Sangr.																
N.G.																
P.S.																
N.I.																

Dente	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
Furca																
Mob.																
Sítio	D V M	D V M	D V M	D V M	D V M	D V M	D V M	D V M	M V D	M V D	M V D	M V D	M V D	M V D	M V D	M V D
Sangr.																
N.G.																
P.S.																
N.I.																
Sítio	D L M	D L M	D L M	D L M	D L M	D L M	D L M	D L M	M L D	M L D	M L D	M L D	M L D	M L D	M L D	M L D
Sangr.																
N.G.																
P.S.																
N.I.																

EXAME INICIAL Data: ____/____/____

Assinatura Paciente: _____ Pront.: _____

Anexo 2. Parecer Consubstanciado Aprovação CEP FCFAr



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Desenvolvimento do enxagutório bucal contendo tetrapalmitato de clorexidina e ensaio clínico

Pesquisador: CARLA MARIA RIBEIRO FERREIRA

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 77213617.3.0000.5426

Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Câmpus de Araraquara da UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.564.534

Apresentação do Projeto:

O estudo propõe uma nova formulação de enxagutório bucal para o tratamento e controle da placa bacteriana gengival. A nova formulação de enxagutório bucal contém uma molécula modificada pela adição de tetrapalmitato à estrutura básica de clorexidina que tem sido utilizada para este fim.

Objetivo da Pesquisa:

A pesquisa visa o controle e assepsia da placa gengival, com menos efeitos adversos, como o aparecimento de manchas nos dentes e restaurações, alterações do paladar, irritação da mucosa bucal, entre outros efeitos indesejáveis.

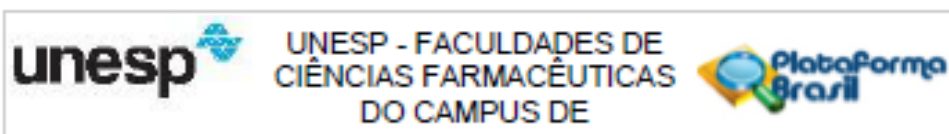
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos são pequenos pois trata-se de produto primário já usado na terapêutica da gengivite, mas que apresenta modificações na estrutura química convencional, mas que, de acordo com o pesquisador, é uma formulação menos reativa e com menores efeitos colaterais. Os benefícios da nova formulação deverão ser obtidos por todos, desde que ambos os grupos receberão o produto modificado.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora solicita aumento da dose diária do enxaguante bucal de 10mL para 15mL, baseada

Endereço: Rodovia Araraquara-Jaú, km 1
 Bairro: Campus Universitário CEP: 14.801-902
 UF: SP Município: ARARAQUARA
 Telefone: (16)3301-4857 E-mail: ata@foter.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.564.534

na prescrição de uso de produtos similares com o princípio ativo clorexidina.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos foram apresentados e estão de acordo com as especificações

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, reunido no dia 23 de março de 2018, analisou e aprovou o projeto de pesquisa em questão.

Os relatórios parciais devem ser entregues em: 1) SETEMBRO de 2018 e 2) MARÇO de 2019.

O Relatório Final junto aos Termos de Consentimento Livre Esclarecido (originals e assinados em todas as folhas) deverão ser entregues em JULHO de 2019.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_107947_7_E1.pdf	19/02/2018 19:21:49		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CarlaMRFerreira_novo.doc	19/02/2018 19:19:55	CARLA MARIA RIBEIRO FERREIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura_Pesquisa_Projeto_Completo_CarlaMRFerreira_Emenda.docx	19/02/2018 19:19:16	CARLA MARIA RIBEIRO FERREIRA	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_CarlaMRFerreira0001.pdf	21/09/2017 19:33:33	CARLA MARIA RIBEIRO FERREIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

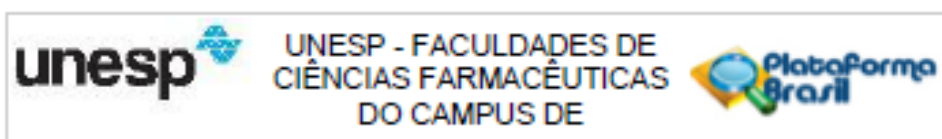
Necessita Aprovação da CONEP:

Não

ARARAQUARA, 26 de Março de 2018

Assinado por:
Adriano Mondini
(Coordenador)

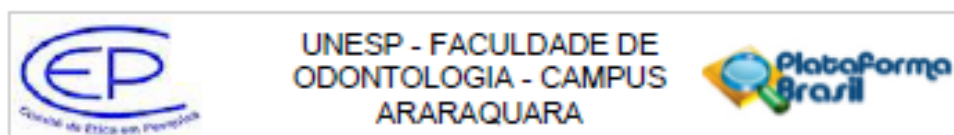
Endereço: Rodovia Araraquara-Jaú, km 1
Bairro: Campus Universitário CEP: 14.801-900
UF: SP Município: ARARAQUARA
Telefone: (16)3301-4857 E-mail: ata@fctar.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.554.534

Endereço: Rodovia Anacleto de Jesus, km 1
Bairro: Campus Universitário CEP: 14.801-902
UF: SP Município: ARARAQUARA
Telefone: (16)3301-4857 E-mail: ata@foter.unesp.br

Anexo 3. Parecer Consubstanciado Aprovação CEP FOAr



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Desenvolvimento do enxaguatório bucal contendo tetrapalmitato de clorexidina e ensaio clínico

Pesquisador: CARLA MARIA RIBEIRO FERREIRA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 77213617.3.3001.5416

Instituição Proponente: Faculdade de Odontologia de Araraquara - UNESP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.660.174

Apresentação do Projeto:

O estudo propõe uma nova formulação de enxaguatório bucal para o tratamento e controle da placa bacteriana gengival. A nova formulação de enxaguatório bucal contém uma molécula modificada pela adição de tetrapalmitato à estrutura básica de clorexidina que tem sido utilizada para este fim.

Objetivo da Pesquisa:

A pesquisa visa o controle do biofilme, com menos efeitos adversos, como o aparecimento de manchas nos dentes e restaurações, alterações do paladar, irritação da mucosa bucal, entre outros efeitos indesejáveis.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Por serem produtos derivados de clorexidina, existe a possibilidade de aparecimento de efeitos adversos relacionados à clorexidina, sendo estes exemplificados por irritação da mucosa bucal, gosto amargo, alteração reversível no paladar, amarelamento e manchas nos dentes, língua e restaurações. **Benefícios:** Com estudos previamente realizados, o produto contendo o sal tetrapalmitato de clorexidina (TPCHX) possui eficácia comparada ao digluconato de clorexidina (DGCHX) com menor incidência de efeitos adversos, sendo apresentado vantagens tanto em relação ao mascaramento do sabor amargo da clorexidina tanto quanto a diminuição dos efeitos adversos, como a

Endereço: HUMA/TA 1680

Bairro: CENTRO

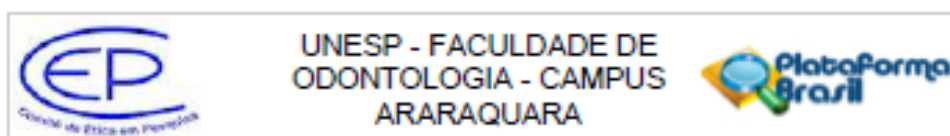
UF: SP

Município: ARARAQUARA

Telefone: (16)3301-6469

CEP: 14.801-903

E-mail: cep@foar.unesp.br



Continuação do Parecer: 2.600.174

diminuição da possibilidade desaparecimento de manchas e menores alterações no paladar (MENEGON, 2009). Sendo assim, é esperado uma melhor adesão do paciente, sendo que a profilaxia da placa bacteriana e gengivite poderá apresentar melhores resultados, melhorando a qualidade de vida.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem considerações a respeito desta pesquisa. A FOAr atuará como co-participante porque a análise do controle do biofilme será feita por pesquisador da FOAr com pacientes da mesma Instituição.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos obrigatórios foram apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não existem pendências.

Considerações Finais e critério do CEP:

Emenda APROVADA em reunião de 17 de Maio de 2018.

O pesquisador deverá encaminhar relatórios parciais a cada 01 (um) ano até o prazo final da pesquisa, quando deverá encaminhar o relatório final.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1101587.pdf	10/04/2018 11:24:27		Aceito
Outros	Autorizacao_Chefe_Departamento0001.pdf	10/04/2018 11:23:23	CARLA MARIA RIBEIRO FERREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CarlaMRFerreira_Emenda.doc	09/04/2018 09:54:28	CARLA MARIA RIBEIRO FERREIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CarlaMRFerreira_novo.doc	19/02/2018 19:19:55	CARLA MARIA RIBEIRO FERREIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura_Pesquisa_Projeto_Completo_CarlaMRFerreira_Emenda.docx	19/02/2018 19:19:16	CARLA MARIA RIBEIRO FERREIRA	Aceito

Endereço: HUMAITÁ 1680
Bairro: CENTRO CEP: 14.801-900
UF: SP Município: ARARAQUARA
Telefone: (16)3301-8489 E-mail: cep@foar.unesp.br

	UNESP - FACULDADE DE ODONTOLOGIA - CAMPUS ARARAQUARA	
---	--	---

Continuação do Parecer: 2.690.174

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Aprovação da CONEP:

Não

ARARAQUARA, 17 de Maio de 2018

Assinado por:
Andréa Gonçalves
(Coordenador)

Endereço: HUMAITÁ 1680	CEP: 14.801-903
Bairro: CENTRO	
UF: SP	Município: ARARAQUARA
Telefone: (16)3301-6469	E-mail: cep@foar.unesp.br

Anexo 4. Aprovação ReBEC (RBR-6347fv)

12/06/2019

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos



USUÁRIO SENHA ENTRAR [Esqueceu a senha?](#)
[Registrar-se](#)

[PT](#) | [ES](#) | [EN](#)

[NOTÍCIAS](#) | [SOBRE](#) | [AJUDA](#) | [CONTATO](#)

[Buscar ensaios](#)
[BUSCA AVANÇADA](#)

[HOME](#) / [ENSAIOS REGISTRADOS](#) /

RBR-6347fv

Desenvolvimento do enxaguatório bucal contendo tetrapalmitato de clorexidina e ensaio clínico

Data de registro: 23 de Abril de 2019 às 20:54
 Last Update: 11 de Junho de 2019 às 14:10

Tipo do estudo:
 Intervenções

Título científico:

PT-BR
 Desenvolvimento do enxaguatório bucal contendo tetrapalmitato de clorexidina e ensaio clínico

EN
 Development of mouthwash containing chlorhexidine tetrapalmitate and clinical trial

Identificação do ensaio

Número do UTN: U1111-1232-2492

Título público:

PT-BR
 Ensaio clínico para avaliação do efeito anti-placa e na inflamação da gengiva de um enxaguatório bucal contendo tetrapalmitato de clorexidina

EN
 Clinical trial for evaluation of the anti-plaque effect and gingival inflammation of a mouthwash containing chlorhexidine tetrapalmitate

Acrônimo científico:

Acrônimo público:

Identificadores secundários:

77213617.3.0000.5426
 Órgão emissor: Plataforma Brasil

77213617.3.3001.5416
 Órgão emissor: Plataforma Brasil

2.564.534
 Órgão emissor: Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP/Araraquara

2.660.174
 Órgão emissor: Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Odontologia - UNESP/Araraquara

Patrocinadores

Patrocinador primário: Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara

Patrocinadores secundários:

Instituição: Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara

Fontes de apoio financeiro ou material:

Instituição: Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara

Instituição: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq

12/06/2019

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

Instituição: Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara

Condições de saúde

Condições de saúde ou problemas:

PT-BR Doença periodontal, sem outra especificação; Gingivite e doenças periodontais	EN Periodontal disease, unspecified; Gingivitis and periodontal diseases
---	--

Descritores gerais para as condições de saúde:

PT-BR C23: Condições patológicas, sinais e sintomas	ES C23: Condiciones patológicas, signos y síntomas	EN C23: Pathological conditions, signs and symptoms
PT-BR C07: Doenças estomatognáticas	ES C07: Enfermedades estomatognáticas	EN C07: Stomatognathic diseases

Descritores específicos para as condições de saúde:

PT-BR K05.6: Doença periodontal, sem outra especificação	ES K05.6: Enfermedad del periodonto, no especificada	EN K05.6: Periodontal disease, unspecified
PT-BR K05: Gingivite e doenças periodontais	ES K05: Gingivitis y enfermedades periodontales	EN K05: Gingivitis and periodontal diseases

IntervençõesCategorias das intervenções

Other

Intervenções:

PT-BR Ensaio clínico, cruzado, de dois braços, duplo-cego, randomizado controlado sobre avaliação da ação do tetrapalmitato de clorexidina em comparação com o digluconato de clorexidina na placa bacteriana e gengivite. Grupo controle positivo: CHX (digluconato de clorexidina 0,12%). Grupo experimental: TPCHX (tetrapalmitato de clorexidina 0,3%). O número de participantes (n) será de 20 voluntários, iniciando 10 participantes em cada braço, utilizando um dos produtos e, após pausa temporal de 30 dias, os mesmos utilizarão o outro produto ainda não utilizado pelos mesmos, totalizando 20 participantes que utilizarão tanto a substância teste (TPCHX) quanto o controle positivo (CHX). Os participantes serão orientados a realizarem bochecho com 15 mL do produto por 30 segundos 2 vezes ao dia, sendo instruída a proibição de comer ou	EN Clinical, cross-over, two-armed, double-blind, randomized controlled trial on the evaluation of the action of chlorhexidine tetrapalmitate compared to chlorhexidine digluconate in bacterial plaque and gingivitis. Positive control group: CHX (chlorhexidine digluconate 0.12%). Experimental group: TPCHX (chlorhexidine tetrapalmitate 0.3%). The number of participants (n) will be 20 volunteers, starting 10 participants in each arm, using one of the products and, after a 30-day pause, they will use the other product not yet used by them, totaling 20 participants who will use both the test substance (TPCHX) and the positive control (CHX). Participants will be instructed to perform mouthwash with 15 mL of the product for 30 seconds 2 times a day, being instructed to ban eating or drinking soon after, for at least 10 minutes. At this time participants
---	--

12/06/2019

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

beber logo após, por pelo menos 10 minutos. Neste momento os participantes serão orientados a realizarem controle de placa somente com escovas, cremes dentais e fio dental. Cada um dos produtos serão utilizados durante 15 dias seguidos. As amostras serão fornecidas a cada sete dias para os participantes, em frascos opacos etiquetados com copo medidor de 10 mL (amostra contendo quantidade suficiente para as aplicações porém com conteúdo total variado, para acompanhamento da utilização correta ou não). Após os 15 dias do início de cada etapa do estudo, serão realizados novos exames clínicos e os indivíduos preencherão um formulário sobre o produto avaliado a cada visita para recebimento das amostras. Após a primeira etapa de uso de um dos produtos, será realizado uma pausa temporal para garantir a não interferência do produto anterior na avaliação do outro, que será utilizado pelo participante. Após 30 dias (washout), os participantes da pesquisa serão novamente chamados, novos exames clínicos serão realizados e neste momento os participantes trocarão de grupo (crossover), onde os do grupo CHX passarão a utilizar a TPCHX e vice-versa. As aplicações e períodos de utilização serão os mesmos da primeira fase do experimento. Após os 15 dias do início da segunda etapa do estudo, serão realizados novos exames clínicos, igualmente realizados na primeira etapa.

will be instructed to perform plaque control only with toothbrushes, toothpaste and dental floss. Each of the products will be used for 15 days in a row. Samples will be provided every 7 days for the participants in opaque vials labeled with a 10 mL measuring cup (sample containing sufficient quantity for the applications but with varied total content, to follow the correct use or not). After 15 days of the start of each stage of the study, new clinical exams will be performed and individuals will complete a form on the evaluated product at each visit to receive the samples. After the first stage of use of one of the products, a temporary pause will be made to guarantee the non-interference of the previous product in the evaluation of the other, which will be used by the participant. After 30 days (washout), the research participants will be called again, new clinical exams will be performed and at this time the participants will change crossover, where the CHX group will use TPCHX and vice versa. The applications and periods of use will be the same as the first phase of the experiment. After 15 days of the start of the second stage of the study, new clinical exams will be performed, also performed in the first stage.

Descritores para as intervenções:

V03.175.250: Ensaio Clínico

PT-BR

V03.175.250: Ensayo Clínico

ES

E05.318.308.980.438.300.725: Índice Periodontal

PT-BR

E05.318.308.980.438.300.725: Índice Periodontal

ES

C07.793.208.377: Placa Dentária

PT-BR

C07.793.208.377: Placa Dental

ES

Recrutamento

Situação de recrutamento: Recruiting

Pais de recrutamento

Brazil

Data prevista do primeiro recrutamento: 2018-10-01

Data prevista do último recrutamento: 2019-06-12

Tamanho da amostra alvo:	Gênero para inclusão:	Idade mínima para inclusão:	Idade máxima para inclusão:
20	-	20 Y	60 Y

Critérios de inclusão:

12/06/2019

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

PT-BR

Apresentar diagnóstico comprovado de gengivite;
 Presença de placa bacteriana em 30% ou mais dos sítios;
 Presença de pelo menos 5 dentes em cada hemi-arcada;
 História negativa de uso de antibiótico nos últimos seis meses antes do estudo;
 História negativa de anti-inflamatórios esteroides ou não-esteroides, nos últimos três meses antecessores ao estudo ou durante o mesmo.

EN

To present a proven diagnosis of gingivitis;
 Presence of plaque in 30% or more of the sites;
 Presence of at least 5 teeth in each hemi-arch;
 A negative history of antibiotic use in the last six months before the study;
 A negative history of steroid or non-steroidal anti-inflammatory drugs in the last three months prior to or during the study.

Critérios de exclusão:**PT-BR**

Ter recebido tratamento periodontal nos últimos 12 meses;
 Apresentar condição sistêmica que interfira no processo saúde-doença;
 Estar gestante ou amamentando;
 Ser fumante;
 Apresentar alergia a clorexidina;
 Apresentar prótese parcial removível ou prótese fixa/restaurações mal adaptadas;
 Não comparecimento para retirada da amostra, preenchimento formulário e avaliações periodontais.

EN

Received periodontal treatment in the last 12 months;
 To present a systemic condition that interferes in the health-disease process;
 Be pregnant or breastfeeding;
 Be smoker;
 Present allergy to chlorhexidine;
 To present partial removable prosthesis or fixed prosthesis / maladaptive restorations;
 No attendance for sample withdrawal, form filling and periodontal evaluations.

Tipo do estudo**Desenho do estudo:****PT-BR**

Ensaio clínico de prevenção, randomizado-controlado, cruzado, duplo-cego, com dois braços.

EN

Clinical trial, randomized-controlled, crossover design, double-blind, two-arm.

Programa de acesso expandido	Enfoque do estudo	Desenho da intervenção	Número de braços	Tipo de mascaramento	Tipo de alocação	Fase do estudo
False	Prevention	Cross-over	2	Double-blind	Randomized-controlled	N/A

Desfechos**Desfechos primários:****PT-BR**

Encontrar diferenças significativas em relação ao uso do enxaguatório contendo tetrapalmitato de clorexidina a 0,3% (TPCHX) quando comparado ao padrão de clorexidina (CHX) em mesmo período e frequência, com menores efeitos adversos e com efeito terapêutico desejável.

EN

To find significant differences in the use of chlorhexidine mouthrinse containing 0.3% tetrapalmitate (TPCHX) when compared to standard chlorhexidine (CHX) in the same period and frequency, with lower adverse effects and with a desirable therapeutic effect.

Desfechos secundários:**PT-BR**

Avaliação clínica do desfecho primário através de: Alteração/diminuição da produção de placa bacteriana e gengivite em relação aos graus de avaliação de

EN

Clinical evaluation of the primary outcome through: Change / decrease of bacterial plaque production and gingivitis in relation to grades of gingival index (GI); plaque

12/06/2019

Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

índice gengival (GI); índice de placa (PI); medidas de profundidade de sondagem e nível de inserção clínica; e presença (+) ou ausência (-) para o sangramento à sondagem utilizando sonda periodontal.

index (PI); measurements of depth of probing and level of clinical insertion; and presence (+) or absence (-) for bleeding at probing using periodontal probe.

Contatos

Contatos para questões públicas

Nome completo: Carla Maria Ribeiro Ferreira
Endereço: Rodovia Araraquara Jaú, Km 01 - s/n - Campos Ville
Cidade: Araraquara / Brazil
CEP: 14800-903
Fone: +55 16 3301-6962
E-mail: carla.ferreira@unesp.br
Filiação: Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara

Contatos para questões científicas

Nome completo: Carla Maria Ribeiro Ferreira
Endereço: Rodovia Araraquara Jaú, Km 01 - s/n - Campos Ville
Cidade: Araraquara / Brazil
CEP: 14800-903
Fone: +55 16 3301-6962
E-mail: carla.ferreira@unesp.br
Filiação: Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara

Contatos para informação sobre os centros de pesquisa

Nome completo: Carla Maria Ribeiro Ferreira	Nome completo: CEP Faculdade de Ciências Farmacêuticas UNESP/Araraquara
Endereço: Rodovia Araraquara Jaú, Km 01 - s/n - Campos Ville	Endereço: Rodovia Araraquara Jaú, Km 01 - s/n - Campos Ville
Cidade: Araraquara / Brazil	Cidade: Araraquara / Brazil
CEP: 14800-903	CEP: 14800-903
Fone: +55 16 3301-6962	Fone: (16) 3301-4657
E-mail: carla.ferreira@unesp.br	E-mail: sta@fcar.unesp.br
Filiação: Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara	Filiação: Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara

Links adicionais:

[Download no formato ICTRP](#)

[Download no formato XML OpenTrials](#)