

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
-UNICAMP-

GETÚLIO DA ROCHA NOGUEIRA FILHO
cirurgião -dentista

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DO EFEITO DA ASSOCIAÇÃO
TRICLOSAN-GANTREZ-ZINCO NA FORMAÇÃO DA PLACA
DENTAL E NO DESENVOLVIMENTO DA GENGIVITE
EXPERIMENTAL.**

Tese apresentada à
Faculdade de Odontologia de
Piracicaba - UNICAMP, como
parte dos requisitos para
obtenção do título de Mestre
em Clínica Odontológica,
área de Periodontia.

PIRACICABA

- 1997 -

N689a

30915/BC

**FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA
-UNICAMP-**

GETÚLIO DA ROCHA NOGUEIRA FILHO
cirurgião -dentista

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DO EFEITO DA ASSOCIAÇÃO
TRICLOSAN-GANTREZ-ZINCO NA FORMAÇÃO DA PLACA
DENTAL E NO DESENVOLVIMENTO DA GENGIVITE
EXPERIMENTAL.**

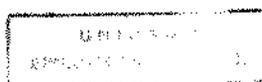
ORIENTADOR: PROF.DR. SÉRGIO DE TOLEDO

CO-ORIENTADOR: PROF.DR. JAIME A. CURY

Tese apresentada à
Faculdade de Odontologia de
Piracicaba - UNICAMP, como
parte dos requisitos para
obtenção do título de Mestre
em Clínica Odontológica,
área de Periodontia.

PIRACICABA

- 1997 -



*este exemplar foi
devidamente
corrigido conforme
recomendações
28/09/97*

4407345

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	Unicamp
N.º	69a
V.	E.
TIPO DE BU.	30915
PRCC.	28/1/97
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	84,11,00
DATA	28/06/97
N.º CPD	

CM-00 0995 17-5

Ficha Catalográfica Elaborada pela Biblioteca da FOP/UNICAMP

Nogueira Filho, Getúlio da Rocha.	
N69a	Avaliação clínica do efeito da associação triclosan-gantrez-Zinco na formação da placa dental e na gengivite experimental / Getúlio da Rocha Nogueira Filho. - Piracicaba : [s.n.], 1997. 102f. : il. Orientador : Sérgio de Toledo. + 1 Tese (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Odontologia de Piracicaba. I. Gengivite. 2. Higiene Oral. I. Toledo, Sérgio de. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Odontologia de Piracicaba. III. Título.
	19.CDD - 617.632 - 616.601

Índices para o Catálogo Sistemático

- | | |
|-----------------|---------|
| 1. Gengivite | 617.632 |
| 2. Higiene Oral | 616.601 |



UNICAMP

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PIRACICABA



A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa de Tese de **Mestrado**, em sessão pública realizada em 22/05/97, considerou o candidato aprovado.

1. Sérgio de Toledo

2. José Eduardo César Sampaio

3. Francisco Humberto Nociti Júnior

Dedico este trabalho

à **DEUS**, *que me fez ver além das páginas dos livros, e enxergar que o princípio da sabedoria é a humildade.*

À minha avó, **NILZA**, por nunca ter deixado de acreditar em mim

à minha mãe, **JANE**, por sua força inesgotável

às minhas irmãs, **GEANE** e **LOÍSE**, por seu amor e compreensão

ao meu sobrinho **RODRIGO**

ao meu avô, **RAIMUNDO**, e ao meu pai, **GETÚLIO**, pela amizade,

também dedico este trabalho.

AGRADECIMENTOS

*“ Nesse mundo sem causas, os cientistas estão perdidos. Suas
predições se tornam pósdições. Suas equações se tornam justificativas
e sua lógica, ilógica. Nós cientistas somos loucos, não porque somos
racionais, mas porque a vida é irracional.”*

A l b e r t E i n s t e i n

Ao Professor

DR. SÉRGIO DE TOLEDO

por sua sagacidade, seu grande carinho, dedicação e incentivo durante a orientação e redação deste trabalho, e também por sua amizade e confiança.

Ao Professor

DR. JAIME A. CURY

por sua amizade, competência extrema e probidade, elementos fundamentais na vida científica, traduzidos durante a co-orientação deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Odontologia de Piracicaba, na pessoa de seu diretor, Prof. Dr. JOSÉ RANALI.

À FAPESP, pelo apoio financeiro e científico durante a execução deste trabalho.

Ao Prof. Dr. MÁRIO F. DE GÓES, coordenador geral dos cursos de pós-graduação da FOP-UNICAMP.

À querida Profa. Dra. ALTAIR A. DEL BEL CURY, coordenadora do curso de pós-graduação em Clínica Odontológica da FOP-UNICAMP, por sua coerência, capacidade e responsabilidade na coordenação do nosso curso.

Ao Prof. Dr. ANTÔNIO WILSON SALLUM, responsável pela área de Periodontia da FOP-UNICAMP, *mais que um mestre, um verdadeiro exemplo de vida.*

Ao Prof. Dr. URBINO DA ROCHA TUNES, responsável pela área de Periodontia da Faculdade de Odontologia da Bahia - UFBA, por seu apoio incondicional e pela grande amizade e carinho mútuos.

Ao Prof. Dr. EDUARDO SABA CHUJFI, responsável pela área de Periodontia da UNICASTELLO, que me mostrou a Periodontia e ensinou a amá-la.

Aos professores doutores da disciplina de Periodontia: ENILSON SALLUM, FRANCISCO NOCITI JR. e FERNANDO MARTORELLI , por nossa amizade e por seus conselhos durante a execução deste trabalho.

À grande amiga SYLVINHA, por nossos 10 anos de amizade dentro da Odontologia, da Periodontia e na vida.

A VINICIUS e MAURA, meus *irmãos* do coração, por nossa amizade atemporal e incondicional durante esses anos de pós-graduação e pelos outros que virão !!

Aos meus grandes amigos e companheiros: JÓAO, ANDRÉ, CHICO, SÉRGIO e MARILENE por nosso companheirismo diário e amizade verdadeira.

Ao querido Prof. FERNANDO RENÓ, por seus ensinamentos na Periodontia, e por seu exemplo de humildade e grande sabedoria.

À amiga PAULA MATHIAS, por juntos termos aprendido a transformar as lágrimas da saudade, na alegria do dever cumprido.

À JÚNIOR e LUIS MARCOS por nossa amizade e troca de conhecimentos.

À MARCELO, FABRÍCIO, MÁRCIO E FRED por nossa convivência, caracterizada pela força de vontade em crescermos juntos.

Ao amigo RICARDO JACOB por sua ajuda nas fotografias clínicas.

Aos meus amigos do Departamento de Prótese e Periodontia: PAULO DANELON e VIVIANE, por seu auxílio e sua palavra sempre amiga nas horas boas e difíceis, durante a execução deste trabalho.

À Profa. Dra. ROSANA PARENTE pela análise estatística dos dados deste trabalho.

À LUZIA FÁTIMA SILVA, pelo auxílio com as referências bibliográficas.

Ao Laboratório KOLYNOS do Brasil, na pessoa da Dra. Machico Yoshioda, pela manipulação das amostras dos dentifrícios utilizados nesse trabalho.

Especialmente, aos voluntários dessa pesquisa, pela dedicação e responsabilidade, sem os quais este trabalho não teria sido possível:

ADRIANE KIKA NISHIMURA

ANA PAULA ONOFRE

ANDRÉA HUEY TSU WANG

DÉBORA ANDRADE

ÉRIKA G. PEDROSO

FLÁVIO BAGGIO

HELOÍSA KAKEGAWA

MÁRCIA S. LIMA

PRISCILA L. CRUZ

RENATO INOUE

ROSÂNGELA UMEKITA

SÉRGIO LUÍS

VINICIUS TRAMONTINA

ANA KARINA MELGES

ANACRISTINA N. ALVES

DANIELA RUEDA

EDUARDO SERPA

FÁBIO BIGARELLI

FLÁVIO MANZI

LÍRIA REGINA S. MOREIRA

PAULA MATHIAS

REINALDO SAKAYEMURA

RICARDO G. M. JACOB

SANDRA M. KOMATI

STEPHANIA C. MARIOTTI

A todos vocês, meu eterno obrigado...

SUMÁRIO

CAPÍTULOS	pág.
LISTAS	01
I. SIGLAS	02
II. TABELAS	02
III. GRÁFICOS	02
IV. FIGURAS	03
RESUMO	04
INTRODUÇÃO	06
REVISÃO DE LITERATURA	11
I. DENTIFRÍCIOS	12
II. TRICLOSAN	13
III. CITRATO DE ZINCO	15
IV. GANTREZ	16
V. DENTIFRÍCIOS MÚLTIPLA AÇÃO	17
VI. GENGIVITE EXPERIMENTAL	34
PROPOSIÇÃO	36
MATERIAL E MÉTODOS	38
I. SELEÇÃO DA AMOSTRA	39
II. CONFECÇÃO DA MOLDEIRA INDIVIDUAL	40
III. DENTIFRÍCIOS	44
IV. DELINEAMENTO DO ESTUDO	47
IV.a. FASE PRÉ-EXPERIMENTAL	47
IV.b. FASE EXPERIMENTAL	48
IV.c. DIAGRAMA DO CRUZAMENTO DOS DENTIFRÍCIOS	49
V. COLETA DE DADOS	54
VI. ESTATÍSTICA	57
RESULTADOS	58

I. COMPORTAMENTO PESSOAL DOS VOLUNTÁRIOS	59
II. OBSERVAÇÕES CLÍNICAS	60
III. RESULTADOS ESTATÍSTICOS	63
DISCUSSÃO	67
CONCLUSÃO	76
ANEXOS	78
ANEXO A1- MODELO DE FICHA ANAMNÉSICA	79
ANEXO A2- MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO	80
ANEXO A3 - MODELO DE FICHA CLÍNICA	81
ANEXO A4- MODELO DAS INSTRUÇÕES PARA PESQUISA	82
APÊNDICE	83
APÊNDICE 1- TABELA DE DADOS ORIGINAIS DO DIA 0	84
APÊNDICE 2- TABELA DE DADOS ORIGINAIS DO DIA 21	85
SUMMARY	86
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88

LISTAS

LISTAS

I- SIGLAS

SIGLA	SIGNIFICADO
P.e.	por exemplo
colab.	colaboradores
fig.	figura
mm	milímetro
ppm	partes por milhão
IP	Índice de Placa
IG	Índice Gengival
IS	Índice de Sangramento
ml	mililitro
g	grama
µg	micrograma

II- TABELA

NÚMERO	ASSUNTO	PÁGINA
1-	Média dos IP, IG e IS nos dias 0 e 21	64

III- GRÁFICOS

NÚMERO	ASSUNTO	PÁGINA
1A-	Médias do Índice de Placa (Dia 0 e 21)	66
1B-	Médias do Índice Gengival (Dia 0 e 21)	66
1C-	Médias do Índice de Sangramento Gengival (Dia 0 e 21)	66
2A-	Média geral dos IP, IG e IS (Dia 0)	67
2B-	Média geral dos IP, IG e IS (Dia 21)	67

IV- FIGURAS

NÚMERO	ASSUNTO	PÁGINA
1-	Estrutura química do Triclosan	13
2-	Estrutura química do Gantrez	16
3-	Modelo de gesso recortado (quarto quadrante)	40
4-	Modelo de gesso com placa de alívio (0,3 mm)	41
5-	Modelo de gesso aliviado com moldeira individual (1mm)	42
6-	Moldeira individual destacada do modelo de gesso	43
7-	Zona de alívio da moldeira individual no modelo de gesso	43
8-	Amostras padronizadas dos dentifrícios A, B, C e D	44
9-	"Kit" individual fornecido aos voluntários	50
10-	Moldeira individual preenchida com dentifrício	51
11-	Moldeira individual na boca, em posição na região teste	52
12-	Moldeira na boca protegendo a região teste da escovação	53
13-	Aspecto clínico da região teste no dia 21 -dentifrício A	60
14-	Aspecto clínico da região teste no dia 21 -dentifrício B	61
15-	Aspecto clínico da região teste no dia 21 -dentifrício D	61
16-	Aspecto clínico da região teste no dia 21 -dentifrício C	62

RESUMO

RESUMO

A proposta de nosso trabalho foi verificar a efetividade clínica das associações entre Triclosan-Gantrez-Zinco (dentifrício B), Triclosan-Gantrez (dentifrício C), Triclosan-Zinco (dentifrício D) presentes em três dentifrícios antiplaca e antigengivite (múltipla ação) brasileiros, através do modelo da gengivite experimental modificado (SAXTON et al., 1989), pela comparação destes dentifrícios entre si e com um placebo (dentifrício A). Foi realizado um estudo cruzado, duplo cego, de quatro etapas, numa amostra de 25 voluntários, onde a escovação dental era suprimida por 21 dias, no quarto quadrante da boca. Em cada etapa, os voluntários recebiam uma amostra de dentifrício, uma moldeira individual e uma escova dental, para então, três vezes ao dia, com o auxílio da moldeira, aplicar um dos dentifrícios na região teste, isolando esta da escovação, a qual era realizada no restante da boca. Intervalos de dez dias aconteciam entre as etapas, onde a higiene bucal habitual era realizada com o dentifrício placebo e uma escova dental nova. A análise estatística, através do teste *t*, para os dados de índice de placa (IP), índice gengival (IG) e índice de sangramento (IS) obtidos no DIA 21, apresentou significância estatística ($p < 0,05$) para a associação Triclosan-Gantrez-Zinco (dentifrício B) a qual apresentou a menor média nos três índices, sendo que as associações A, C e D não diferiram entre si. Conclui-se que a associação inédita Triclosan-Gantrez-Zinco, presente em um único dentifrício, demonstrou ser a mais eficiente não só na redução da placa dental bacteriana, mas também na redução do desenvolvimento da gengivite marginal experimental.

PALAVRAS CHAVE: *Triclosan, gengivite experimental, placa, dentifrícios.*

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

A doença periodontal é resultante da interação entre a infecção bacteriana da placa dental e a resposta do hospedeiro, numa relação placa / doença ²¹, freqüentemente modificada quer por fatores de risco comportamentais (P.e. tabaco, AIDS), quer por fatores de risco determinantes (P.e. idade, sexo).^{4, 31, 69}

Estudos epidemiológicos tem demonstrado que a gengivite tem diminuído nos Estados Unidos da América e na Escandinávia, em virtude da grande atenção que se tem dado à higiene bucal, como requisito fundamental para a saúde geral do indivíduo (HUGOSON e colab. ³⁹, 1982; HAFFAJEE e colab. ³⁵, 1988). Os dados das populações do Terceiro Mundo, no entanto, mostram que a gengivite associada ao acúmulo de placa dental é uma norma entre crianças, adolescentes e adultos, principalmente devido a higiene bucal deficiente e ao baixo padrão sócio - econômico.(BAELUM e colab. ⁸, 1986; BAELUM e colab. ⁹, 1988)

A Organização Mundial de Saúde (OMS) informa que aos dezenove anos de idade, dois terços da população mundial apresenta sinais de doença gengival (PILOT e colab. ⁶⁸, 1987), e que esta cifra se eleva a 90%, por volta dos quarenta anos. (PILOT e colab. ⁶⁷, 1986). Contudo, a própria OMS (W.H.O. ⁹⁸, 1981), sugeriu que a meta de "saúde bucal para todos" deverá ser alcançada teoricamente até o ano 2000. Foram estabelecidos os objetivos primordiais para o ano 2000, que incluem a redução de 50% no número de pessoas que têm perda dentária antes dos quarenta anos de idade; a redução

de 25% de pessoas com mais de 65 anos de idade, que sofrem perda total dos dentes.

Os programas de saúde bucal (**SHEIHAM**⁸³, 1983) reconhecem a necessidade da melhora do controle da placa dental bacteriana, em níveis compatíveis com a preservação da dentição por toda a vida. Várias pesquisas têm sido desenvolvidas no intuito de auxiliar a manutenção da saúde bucal.

Assim como **LÖE e colab.**⁵⁵ (1965), através da gengivite experimental em humanos, demonstraram que o acúmulo de placa bacteriana supragengival induz à gengivite; **LINDHE e colab.**⁵² (1975) demonstraram que a periodontite se desenvolvia à partir de gengivites localizadas. Essa perda de suporte periodontal é o resultado, não apenas de um crescimento a longo prazo da placa na margem gengival, mas também de uma conseqüência das mudanças ecológicas, quantitativas e qualitativas da microbiota subgengival e do próprio hospedeiro (**LOESCHE**⁵⁸, 1976; **KORNMAN**⁴⁹, 1985; **MARSH**⁶¹, 1994).

Considerando ainda que os indivíduos variam o seu limiar para o desenvolvimento de doenças⁴⁹, o efetivo controle da placa consistiria no controle do seu desenvolvimento, compatível com níveis clínicos de saúde periodontal. Porém, os fatores específicos bacterianos e do hospedeiro, que determinam a conversão da gengivite localizada para a periodontite, ainda não foram totalmente estabelecidos, o que leva a prevenção e o controle das doenças periodontais à remoção regular da placa dental (**KORNMAN**⁵⁰, 1986).

Apesar do controle mecânico da placa dental ser o método mais efetivo e utilizado pela população em geral, existe evidência de que o grau de motivação e capacidade operacional requeridos estão muito aquém da habilidade da maioria dos pacientes (**MASSLER e colab.**⁶², 1957; **LINDHE & KOCH**⁵¹, 1967).

Tal situação tem motivado os pesquisadores a investigarem outros métodos de controle de placa, levando conseqüentemente, a uma grande atenção para o controle por inibição química da placa dental. (HULL⁴⁰, 1980)

JOHNSON⁴⁴ (1993) afirmou que a higiene bucal mecânica teria efeitos limitados na incidência das doenças periodontais. A suplementação da escovação com agentes químicos que modulem o metabolismo da placa, e o efeito dos metabólitos nos tecidos duros e moles das estrutura dentogengival, teria também certamente um valor preventivo e terapêutico.

Muitos agentes químicos têm sido apontados por sua habilidade de influenciar o desenvolvimento da placa bacteriana supragengival (KORNMAN⁴⁹, 1985; CURY²¹, 1997); para tanto, critérios básicos de avaliação como especificidade, eficácia, substantividade, segurança e estabilidade do agente químico proposto têm sido avaliados (LOESCHE⁵⁸, 1976). O controle químico da placa bacteriana mostra-se um recurso útil para os pacientes, e os dentifrícios podem ser os veículos indicados para liberar estas substâncias na cavidade bucal.

Obviamente, como a escovação é um hábito de higiene bucal comum, a associação concomitante dos dentifrícios, parece ser o meio mais prático e menos oneroso para o controle da placa dental bacteriana em níveis populacionais. Considerando os modestos progressos nas pesquisas sobre o controle químico da placa bacteriana, o atual uso do Triclosan representa um dos seus mais significantes avanços.^{4, 93}

Os mais recentes estudos clínicos têm demonstrado que o Triclosan combinado com o citrato de zinco ou com o copolímero Gantrez, mostra-se como um agente químico compatível com os veículos de aplicação clínica

(dentifrícios), pois reduz a formação de placa bacteriana supragengival e a gengivite marginal. 2, 3, 17, 27, 30, 38, 41, 42, 43, 45, 46, 53, 54, 59, 66, 72, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 97, 100.

Considerando a importância do controle químico da placa dental bacteriana supragengival e do desenvolvimento da gengivite marginal, estabelece-se uma ligação lógica ao uso de dentifrícios ditos de múltipla ação (anti-cárie, anti-placa, anti-tártaro e anti-gengivite), os quais, através de seus ingredientes ativos, podem não só auxiliar o controle da cárie, mas também modular a formação da placa dental bacteriana que participa do processo de desenvolvimento da gengivite marginal, iniciando assim uma nova era dentro da prevenção e terapêutica periodontais, justificando assim a execução deste trabalho.

REVISÃO DA LITERATURA

REVISÃO DA LITERATURA

I. DENTIFRÍCIOS

Os dentifrícios tornaram-se uma das principais fontes de flúor no mundo, e o agente auxiliar à escovação mais importante no controle das cáries. Atribui-se basicamente aos dentifrícios fluoretados o efeito principal da redução de cárie dental, tendo havido mesmo um sincronismo temporal entre o aumento do consumo destes dentifrícios e o declínio da cárie dental observada. (**CURY e colab.** ¹⁸, 1981; **CURY** ¹⁹, 1987, **CURY** ²⁰, 1989)

Na sua composição básica, pode-se encontrar os ingredientes ativos, os quais caracterizam o modo de ação do mesmo (P.e. flúor, Triclosan); os abrasivos (P.e. carbonato de cálcio, alumina trihidratada, sílica); o detergente (P.e. lauril sulfato de sódio); o adoçante (P.e. sacarina sódica); os espessantes (P.e. sorbitol); os mais diversos sabores e colorações; e água desmineralizada .²⁴

As pesquisas mundiais têm atualmente utilizado agentes químicos para o controle da placa dental bacteriana e da gengivite marginal através da liberação dos mesmos em enxagüatórios bucais e dentifrícios. No entanto, a forma mais econômica e culturalmente aceita pela população está baseada no uso de dentifrícios, os quais funcionam como veículos não só do flúor, mas também de agentes químicos controladores da placa dental que auxiliam o controle mecânico da escovação ²¹.

Atualmente, como sugerem as evidências, os dentifrícios estão no caminho de tornarem-se a principal fonte do antimicrobiano Triclosan, um dos principais agentes no controle da gengivite e da placa dental bacteriana.⁹³

II. TRICLOSAN (2, 4,4'-trichloro-2'- hydroxydiphenil ether) *

O Triclosan (fig. 1) se apresenta como um agente antimicrobiano não iônico de amplo espectro (FURIA & SCHENKEL²⁶, 1968), classificado como um bisfenol lipossolúvel (BLACK e colab.¹³, 1975), de baixa toxicidade^{16, 64}, que é usado há mais de duas décadas na composição de sabonetes, desodorantes, preparações dermatológicas, e mais recentemente em dentifrícios e enxaguatórios bucais.

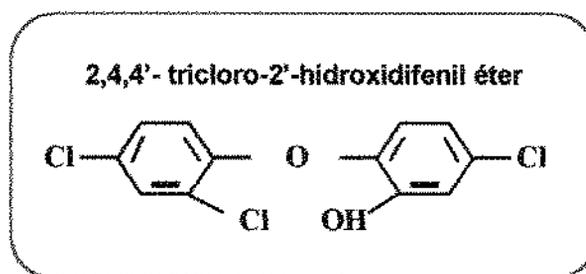


Fig.1- Estrutura química do Triclosan.

De SALVA e colab.²³ (1989) informaram sobre o uso seguro do Triclosan através dos dados do Departamento de Farmacologia e Toxicologia da Colgate-Palmolive, cujos estudos não observaram efeitos farmacocinéticos e teratológicos ou de reprodução como carcinogenicidade, mutagenicidade, bem como alguma toxicidade aguda, subaguda, subcrônica ou crônica. Os resultados destes estudos laboratoriais e clínicos mostraram que o Triclosan é bem tolerado por uma variedade de espécies, incluindo o homem.

*TRIGASAN, CIBA GEIGY - SP

A via principal de excreção deste agente antimicrobiano, após seu uso em dentifrícios e enxagüatórios, é através da urina.

REGOS & HITZ⁷¹ (1989) asseguraram o amplo espectro desta droga, inibindo bactérias Gram positivas, Gram negativas e fungos. Seu modo de ação consiste no aumento da permeabilidade da parede celular bacteriana, por adsorver-se na porção lipídica da membrana celular da bactéria, resultando na liberação do conteúdo citoplasmático da mesma, devido à sua natureza lipolítica, e por isto interferindo nos mecanismos vitais de transporte bacteriano. (**MEINCKE e colab.**⁶³, 1980)

MUHLEMANN⁶⁵ (1973) mostrou que, em iguais concentrações, o Triclosan tinha metade da atividade da clorexidina contra a placa bacteriana de ratos. Apesar da faltarem diferenças significantes, notou-se a eficácia dessas substâncias, "in vitro", onde as concentrações variaram de 0.4 a 6.2µg/ml para a clorexidina *versus* 0.3 a 5.0 µg/ml para o Triclosan.

O Triclosan tem mostrado, através dos estudos científicos, ser eficaz na redução da formação de placa dental bacteriana, especialmente em superfícies livres de placa, sugerindo que ele pode ser absorvido na superfície dental e prevenir, tanto a adesão bacteriana, quanto o seu crescimento e colonização. (**MARSH**⁶⁰, 1991)

Quanto ao mecanismo de ação desta substância anti-placa, nota-se que seu local proposto de ação é na desorganização geral da membrana celular e na inibição específica de enzimas da membrana celular bacteriana, mostrando seu efeito antimicrobiano por inibir a incorporação e metabolismo de glicose por *Streptococcus mutans* e *Actinomyces naeslundii*, além de inibir a atividade de proteases do tipo tripsina de *Porphyromonas gingivalis* e *Capnocytophaga*.²¹

GILBERT e colab. ³³ (1987) estudaram por cromatografia a retenção e a distribuição intra-oral do Triclosan em humanos, após o uso de um dentífrico contendo Triclosan a 0.5%. Os autores observaram que 38% desta substância contida em um grama de creme dental, e 62% em três gramas, foram retidos na cavidade bucal. O Triclosan inclusive foi detectado e medido na placa e na saliva. Níveis de aproximadamente 20-30µg de Triclosan / ml de saliva, puderam ser detectados 5 minutos após o uso do dentífrico, caindo em 2 horas para 3-4µg / ml. Foi também observada uma inibição na produção de ácidos pelos *S. mutans* da placa bacteriana. Logo, a concentração de Triclosan presente na placa, na saliva e na superfície do dente, mostrou-se como um dos fatores que determinam a atividade clínica do dentífrico que o contenha.

III. CITRATO DE ZINCO**

O citrato de zinco é um sal metálico de propriedades antimicrobianas (**SCHIMID e colab.** ³², 1974; **FISCHMANN e colab.** ²⁵, 1975; **ADDY e colab.** ¹, 1980; **HARRAP e colab.** ^{36, 37}, 1984), que é utilizado na composição de dentífricos e enxagüatórios bucais como auxiliar na redução do acúmulo de placa bacteriana.

MARSH ⁶⁰ (1991) afirmou que o zinco tem um pequeno efeito no crescimento bacteriano nas superfícies dentais livres de placa dental, e é mais eficaz naquelas onde a placa existe em quantidades moderadas. Isto sugeriu que o zinco agiria na redução do acúmulo bacteriano na placa já instalada. O mecanismo de ação desta substância anti-placa, quanto ao seu local proposto

** STURGE (Birmingham - UK.)

de ação, é na inibição específica de enzimas de membrana e intracelulares, mostrando seu efeito antimicrobiano por inibir a atividade de glicose por *Streptococos* orais .²¹

Interessados na ação química dos sais de zinco, **SAXTON e colab.**⁷⁵ (1986) estudaram o efeito de dentifrícios contendo 0.5% de citrato de zinco no acúmulo de placa, numa série de cinco estudos duplos cego, em 88 indivíduos. Os dados obtidos mostraram que o uso de dentifrícios contendo citrato de zinco reduzia o crescimento da placa bacteriana existente, similarmente ao efeito do uso de um dentifrício contendo 0.4% de fluoreto estanhoso. Também foi possível, através da espectroscopia de absorção atômica, observar níveis elevados de zinco na placa e na saliva, 3-4 horas após a escovação, evidenciando sua ação anti-placa.

IV. GANTREZ® (Copolímero do Ácido Maleico e do Polivinilmetil éter)

Este copolímero (fig. 2), tem sido incorporado ao Triclosan presente na formulação dos dentifrícios múltipla ação, com o objetivo de aumentar a permanência do mesmo nas estruturas bucais. (**URQUHART & ADDY**⁹⁶, 1991)

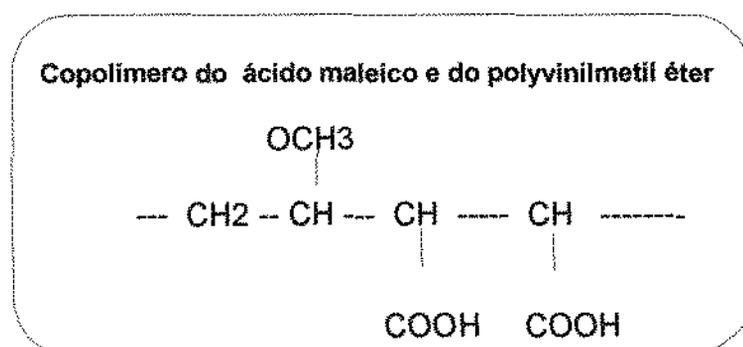


Fig. 2- Estrutura química do Gantrez®.

A função do copolímero Gantrez® está baseada no aumento da biodisponibilidade do Triclosan , através da sua habilidade de aumentar a

concentração deste agente na "camada limite de difusão", encontrada na mucosa bucal e na superfície dental (GARCIA-GODOY e colab. ³⁰, 1990). Apesar disso, vários estudos laboratoriais e clínicos continuam sendo executados no intuito de discutir qual associação é a mais favorável no controle da placa dental e da gengivite. (GAFFAR e cols. ²⁷ , 1990; GAFFAR e cols. ²⁸ , 1994).

AFFLITTO e colab. ⁵ (1989) estudaram a concentração do Triclosan na saliva e na placa dental para avaliar a efetividade de um dentífrico contendo 0,3% de Triclosan e Gantrez[®]. Os resultados indicaram que os níveis salivares variaram entre 19,7 µg/ml em cinco minutos e 1 µg/ml em 2 horas após o uso deste dentífrico. Após uma hora, foi encontrada uma concentração de 25 µg/g de Triclosan na placa e 6,2 µg/ml na saliva. Concluíram que este dentífrico apresentava uma biodisponibilidade de Triclosan aceitável, reduzindo a formação de placa dental durante o estudo.

Segundo LINDHE ⁵³ (1990), quando um dentífrico contendo 0.2% de Triclosan, incorpora 2% do copolímero do ácido maleico e do polivinilmetil éter - Gantrez[®] - na sua formulação, ocorre elevação na retenção do Triclosan na placa, na saliva e na superfície dos tecidos moles bucais. Isto proporcionaria o maior controle da placa bacteriana supragengival e reduziria a incidência da gengivite. Para o autor, o sistema "Triclosan-Gantrez[®]" teria inclusive uma eficácia maior com seu uso a longo prazo.

V. ASSOCIAÇÃO TRICLOSAN / ZINCO

SAXTON ⁷⁶ (1986) investigou o efeito de um dentífrico contendo 0.5% de Triclosan e 1% de citrato de zinco no controle da placa bacteriana e da gengivite.

Duas avaliações foram realizadas. Na primeira, a atividade de um dentifrício contendo ambos os agentes foi comparada com a atividade individual de cada um deles e a um placebo, através da suspensão da escovação por 96 horas, com o uso concomitante dos dentifrícios diluídos em água. Numa segunda fase, comparou-se a ação deste dentifrício a um placebo, através de um estudo duplo cego, cruzado, em 28 dias sob escovação normal. Os resultados obtidos com o levantamento dos Índices de Placa, Gengival e de Sangramento mostraram que o dentifrício teste reduzia em até 50% o acúmulo de placa, melhorando a saúde gengival.

A investigação da retenção do Triclosan na cavidade bucal foi estudada por GILBERT³² (1987), que num estudo em humanos, mediu a retenção e liberação do Triclosan a 0,2% e do citrato de zinco a 0,5%, após o uso de um dentifrício múltipla ação. Os resultados mostraram que aproximadamente 1/4 de ambos foi retido imediatamente após a escovação dental. Após duas horas da escovação, as concentrações salivares caíram de $7,5 \mu\text{g g}^{-1}$ (Triclosan) e de $7,0 \mu\text{g g}^{-1}$ (zinco), após cinco minutos, para $0,5 \mu\text{g g}^{-1}$ e $1,2 \mu\text{g g}^{-1}$, respectivamente. A eficácia destes agentes antimicrobianos estaria baseada na relação entre sua concentração e o tempo de exposição requeridos para reduzir o crescimento bacteriano.

A comparação da ação das diferentes concentrações do Triclosan (0.2%, 0.5%, 0.6%) e do citrato de zinco (0.5%, 1%) foi realizada por SAXTON e colab.⁷⁷ (1987) numa série de estudos clínicos duplos cego, cruzados, em 41 indivíduos. Os autores afirmaram, através da análise de Índices de Placa, Gengival e de Sangramento, que a utilização regular de um dentifrício contendo a combinação de 0.5% de Triclosan e 1% de citrato de zinco, reduzia

em até 50% a formação de placa supragengival, sendo inclusive um benefício para os participantes do estudo que não escovavam os dentes eficazmente.

O conceito no qual um dentifrício contendo 0.2% de Triclosan e 1% de citrato de zinco poderia manter clinicamente a saúde gengival foi testado por **SVATUN e colab.**⁸⁶ (1987) através de um estudo duplo cego de seis meses de duração, onde 101 estudantes de enfermagem foram aleatoriamente divididos em dois grupos, e utilizaram o dentifrício teste e um placebo. De acordo com os "baselines" dos voluntários, os autores concluíram que o uso do dentifrício teste mantinha em até 60% a saúde gengival inicial, ao passo em que, menos de 7% dos voluntários do grupo placebo exibiam a mesma condição de saúde gengival. Logo, o grupo placebo falhou em manter o padrão de higiene bucal inicial, confirmando que o uso do dentifrício a base de Triclosan e citrato de zinco, concomitante à escovação, poderia auxiliar na manutenção da saúde gengival dos seus usuários.

SAXTON e colab.⁷⁸ (1988) analisaram o efeito individual e associado do Triclosan e do citrato de zinco presente em dentifrícios, sobre o crescimento e desenvolvimento da placa dental, num estudo cruzado em humanos. Foram analisados todos os dentes dos voluntários, com diferentes quantidades de placa dental. Concluíram que a associação destes dois agentes químicos em um dentifrício produzia uma redução no acúmulo bacteriano, tanto em dentes livres de placa, como naqueles onde a placa não era removida.

SVATUN e colab.⁸⁷ (1989), testaram por doze meses um dentifrício experimental contendo Triclosan a 0,2% e citrato de zinco a 1%, e um controle, num grupo de 102 estudantes de enfermagem, onde não foi utilizado o fio dental nos primeiros seis meses. Notaram que o grupo que utilizou o dentifrício

controle só conseguiu reduzir o índice gengival interproximal apenas quando associou-se o uso do fio dental; em contraste, o grupo que apresentava baixos índices de inflamação gengival nos primeiros seis meses e usou o dentífrico teste, não obteve melhoras na sua condição gengival, mesmo quando da utilização associada do fio dental. Isto sugeriu que os agentes anti-placa do dentífrico teste eram eficientes até nas regiões interproximais.

Estes mesmos autores⁸⁷, tendo em vista a importância da manutenção de um programa de saúde bucal por longos períodos após a instrução profissional, notaram que mesmo em pacientes pouco motivados, por um período de doze meses, conseguia-se o controle da placa dental e da inflamação gengival através da escovação associada a dentífricos anti-placa. No entanto, nos seis meses após o experimento, tais pacientes voltavam a apresentar os mesmos índices de inflamação do início da pesquisa, o que viria a confirmar a contribuição destes dentífricos no programa de saúde bucal.

ADDY e colab.² (1989) compararam um dentífrico comercial contendo Triclosan a 0,2% e citrato de zinco a 0,5% com dentífricos contendo clorexidina, na redução da placa dental num período de quatro dias. Os resultados suportaram o efeito da associação triclosan-citrato de zinco na redução do acúmulo de placa, e que esta inibição era similar à observada com o dentífrico com clorexidina, porém sem os efeitos adversos da mesma.

JENKINS e colab.⁴¹ (1989) avaliaram a redução da formação de placa em quatro dias com o uso de dentífricos comerciais diluídos, contendo 0,2% de Triclosan, com ou sem 0,5% de citrato de zinco, quando comparados com um dentífrico comercial sem Triclosan e citrato de zinco e ao bochecho de 0,2% de clorexidina. Concluíram que a inibição de placa foi maior no bochecho de

clorexidina, quando comparado aos dentífrícios. Não observaram diferenças significativas entre os dentífrícios, sugerindo que a concentração de 0,2% de Triclosan, com ou sem a adição de zinco não traria maiores benefícios ao controle de placa.

SAXTON e colab. ⁷⁹ (1989) utilizaram em 34 indivíduos, o modelo da gengivite experimental em regiões parciais da boca (**BOSMAN & POWEL** ¹⁴ modificado) para estudar a eficácia de um dentífrício contendo citrato de zinco e Triclosan em reduzir o desenvolvimento da gengivite por um período de 28 dias. Os autores constataram: (1) a viabilidade do modelo de investigação proposto em testar dentífrícios não diluídos; (2) o dentífrício contendo Triclosan e citrato de zinco poderia reduzir o acúmulo de placa, retardando o estabelecimento da gengivite.

JENKINS e colab. ⁴³ (1990) mediram os efeitos bacteriológicos de dentífrícios contendo Triclosan e clorexidina, com ou sem citrato de zinco, quando comparados à um bochecho com 0,2% de clorexidina, num estudo cruzado, em dez voluntários. Concluíram que todos os dentífrícios avaliados reduziam o número de bactérias presentes nas amostras salivares dos voluntários, sendo observada a maior redução para os que bochecharam a clorexidina. Apesar disso, nenhum dentífrício mostrou ser capaz de persistir seu efeito antimicrobiano além de cinco horas.

JONES e colab. ⁴⁵ (1990) aplicaram o modelo da gengivite experimental em regiões parciais da boca em 53 voluntários, para estabelecer o efeito de um dentífrício contendo 0,2% de Triclosan e 0,5 % de citrato de zinco no desenvolvimento da gengivite crônica, associando as mudanças na flora da placa dental correlacionadas à gengivite. Concluíram que além de reduzir a placa do

grupo teste, os agentes anti-placa testados reduziram o número de bactérias anaeróbicas, potencialmente periodontopatogênicas. Isto foi considerado particularmente significativo, pois tais bactérias estão geralmente associadas com a gengivite crônica.

SVATUN e colab.⁸⁸ (1990), compararam a ação de um dentífrico teste contendo 0.2 % de Triclosan e 0.5% de citrato de zinco com um dentífrico controle, em 101 indivíduos, num período de 3-6 meses. Os resultados deste estudo mostraram que o uso do dentífrico teste reduziu o acúmulo de placa, contribuindo na estabilização da saúde gengival e na redução da formação de cálculos.

STEPHEN e colab.⁸⁵ (1990) constaram também o efeito anti-cálculo observado nos dentífricos contendo Triclosan e citrato de zinco, devido provavelmente a uma ação anti-placa combinada com a propriedade do citrato de zinco na redução da formação de cristais sobre a superfície dental. Concluíram neste estudo que o uso regular deste dentífrico além de 6 meses, promovia a saúde gengival e inibia a formação de cálculos, sem no entanto afetar o equilíbrio da flora bucal.

TURNER e colab.⁹⁵ (1991) examinaram o efeito de um dentífrico contendo citrato de zinco e Triclosan no sistema de defesa natural da saliva, após o mesmo ter sido usado duas vezes ao dia por seis meses. Os resultados indicaram que o uso prolongado deste dentífrico não diminuía a concentração salivar da lisozima, nem da lactoferrina ou da imunoglobulina A, e nem inibia a atividade da peroxidase salivar.

CREETH e colab.¹⁷ (1993) estudaram o Triclosan, quanto a sua liberação e permanência na cavidade bucal, usando três dentífricos comerciais:

o primeiro contendo 0,3% de Triclosan e 2% de Gantrez[®]; outro contendo 0,3% de Triclosan e 5% de pirofosfato e o terceiro contendo 0,3% de Triclosan e 0,75% de citrato de zinco. O dentífrico contendo Triclosan e citrato de zinco liberou mais Triclosan na saliva que os outros dois; o mesmo também produziu os maiores níveis de Triclosan na placa dental, numa proporção de 109 *versus* 78 microgramas por grama de placa. Tais resultados demonstraram que uma melhor liberação de Triclosan requer uma formulação altamente otimizada, sugerindo ainda que os efeitos clínicos do dentífrico contendo Triclosan e zinco, foram mais expressivos por causa da maior liberação do Triclosan deste dentífrico nos reservatórios bucais, seguido do efeito complementar antimicrobiano do zinco.

TEN CATE⁹² (1993) comparou, através de um estudo *in vitro* e *in situ*, um dentífrico não fluoretado - controle negativo, com um dentífrico fluoretado a 1000 ppm de flúor MFP - controle positivo e com um dentífrico múltipla ação contendo 0,3% de Triclosan, 0,75% de citrato de zinco e 1000 ppm de flúor MFP - teste, para verificar o efeito anti-cárie do dentífrico múltipla ação. Os resultados *in vitro* mostraram que os dois dentífricos fluoretados foram melhores que o controle negativo, bem como não foram observadas diferenças entre eles. Já o estudo *in situ* revelou que o produto teste impediu em maior proporção a formação da lesão desmineralizada que o controle positivo, sugerindo que a adição de agentes antimicrobianos à dentífricos fluoretados reduzia o potencial cariogênico da placa dental.

Em outro estudo, **SVATUN e colab.**⁹⁰ (1993) compararam a efetividade anti-placa e anti-gengivite de três dentífricos a base de sílica: um dentífrico contendo Triclosan e citrato de zinco, com um dentífrico contendo 0,3% de

Triclosan e 2% de Gantrez[®], e com um dentifrício contendo 5% de pirofosfato, quando comparados a um controle. Após sete meses, o dentifrício contendo Triclosan-Gantrez[®], e o dentifrício a base de pirofosfato reduziram menos o índice gengival que o dentifrício contendo Triclosan-Zinco (25% *versus* 51%), o qual pareceu reduzir os níveis de placa dental e cálculo supragengival.

SAXTON e colab. ⁸⁰ (1993) investigaram a habilidade do Triclosan, presente em dentifrícios, em retardar o desenvolvimento da gengivite através do modelo da gengivite experimental modificado, durante um período de 21 dias sem escovação. A combinação do Triclosan com o citrato de zinco reduziu significativamente a formação da placa e da gengivite em relação ao controle e à associação do Triclosan com o Gantrez. Concluíram que o dentifrício contendo Triclosan e zinco teria um maior potencial anti-gengivite que os outros dentifrícios testados.

Através de um estudo duplo cego de **SVATUN e colab.** ⁸⁹ (1993), 220 voluntários usaram por sete meses um dentifrício contendo 0,3% de Triclosan e 0,75% de citrato de zinco, demonstraram que o uso deste dentifrício foi estatisticamente significante e clinicamente relevante, beneficiando o controle da placa supragengival e da gengivite.

No estudo de **BRADSHAW e colab.** ¹⁵ (1993), foi confirmada a superioridade do uso individual do Triclosan, quando comparado à ação associada ou individual do citrato de zinco, na inibição de *A. viscosus* e em cinco espécies de bactérias Gram negativas.

VI. ASSOCIAÇÃO TRICLOSAN / GANTREZ®

JENKINS e colab.⁴² (1989), através de um estudo cruzado, também avaliaram o redução do acúmulo de placa dental por quatro dias com o uso de dentifrícios diluídos contendo 0,3 e 0,5% de Triclosan, com ou sem a adição do copolímero Gantrez® e os compararam com um dentifrício fluoretado comercial e ao bochecho com clorexidina a 0,2%. Os resultados deste trabalho sugeriram que os dentifrícios contendo o Triclosan entre 0,3 e 0,5%, sozinho ou com o copolímero, poderiam representar um benefício para a higiene bucal. Os autores, no entanto, indicam que maiores estudos seriam necessários para estabelecer os níveis ótimos da concentração do copolímero nos dentifrícios.

ADDY e colab.³ (1990) estudaram as propriedades anti-placa do Triclosan associado ao Gantrez®, e do fluoreto estanhoso, utilizando para isso dentifrícios diluídos, comparando-os com a clorexidina e uma solução salina. Os autores não observaram diferenças significantes na redução da formação de placa dental entre as soluções teste e controle, apenas mostrando uma real efetividade da solução de clorexidina. Além disso, a pequena redução da placa dental foi atribuída, neste trabalho, ao lauril sulfato de sódio presente nos dentifrícios testados.

O estudo "in vitro" da ação antimicrobiana do dentifrício contendo triclosan e Gantrez® - *Colgate Gum Protection*, comparado à dentifrícios contendo Triclosan e sem Gantrez® - *Crest Gum Health* e *Neo-Mentadent P*, foi realizado em cepas de bactéria bucais Gram positivas e Gram negativas semeadas em discos de hidroxiapatita com cobertura de saliva. Esta investigação bioquímica e microbiológica indicou que o "*Colgate Gum Protection*" foi significativamente mais efetivo na redução da placa bacteriana, das proteínas e dos carboidratos

formados nos discos, que os dentífricos sem o copolímero Gantrez[®]. Também notou-se que a presença do lauril sulfato de sódio, o surfactante aniônico mais utilizado nas formulações de dentífricos, não alterou a efetividade antibacteriana do Triclosan. (**GAFFAR e colab.** ²⁷, 1990)

A elevada retenção e liberação do Triclosan, na presença do Gantrez[®], foi atribuída à habilidade do copolímero em aumentar a concentração efetiva do agente antibacteriano na "camada limite de difusão" encontrada na mucosa bucal e na superfície dental. Uma significativa redução de placa foi também observada com o uso de um dentífrico contendo 0.3% de Triclosan e 2% do copolímero Gantrez[®], num estudo duplo cego realizado em 108 voluntários por sete meses. Esta combinação reduziu a formação de placa supragengival e da gengivite. (**GARCIA-GODOY e colab.** ³⁰, 1990)

ZAMBON e colab. ¹⁰⁰ (1990) , analisaram o efeito do Triclosan a 0,3% associado ao Gantrez[®] a 0,2% presentes num dentífrico, sobre a microbiota da placa dental, através de um estudo duplo cego de 28 semanas em 81 voluntários. Os resultados revelaram que o uso de tal dentífrico, por um longo período de tempo, não resultava em mudanças na microbiota da placa supragengival, nem favorecia ao crescimento de espécies bacterianas oportunistas ou patogênicas, ao contrário, o uso deste dentífrico favorecia o crescimento de *S. sanguis*, que são compatíveis com a saúde gengival.

SCHIFF e colab. ⁸¹ (1990) , conduziram um estudo paralelo, duplo cego, de doze semanas em 147 voluntários, para avaliar o efeito do Triclosan a 0,3% associado ao Gantrez[®] a 2%, presentes em um dentífrico a base de fluoreto de sódio e sílica e de outro a base de monofluorofosfato de sódio e alumina, quando comparados a um placebo, sobre a formação de cálculos; concluíram

que o uso de ambos dentifrícios , reduziam significativamente a formação de cálculos supragengivais.

Num outro estudo duplo cego, **DENEPITIYA e colab.**²² (1992) testaram em 159 adultos, por seis meses, um dentifrício contendo Triclosan a 0,3% e Gantrez[®] a 2%, verificando sua ação no controle da placa supragengival e da gengivite, quando comparado a um placebo. Concluíram que o uso diário deste dentifrício teste reduzia a formação da placa supragengival e a gengivite muito significativamente, confirmando os resultados de outros estudos clínicos de longa duração.

YIU & WEI⁹⁹ (1993), revisando a variedade de dentifrícios comerciais que tinham como propaganda os efeitos anti-placa, anti-gengivite e anti-cálculo do Triclosan, alertaram os cirurgiões dentistas para que tivessem cuidado ao indicar o uso de tais dentifrícios para os seus pacientes; ressaltaram a importância dos profissionais em observarem e questionarem a validade e confiabilidade de tais formulações comerciais.

LINDHE e colab.⁵⁴ (1993), verificaram a redução da placa bacteriana preexistente e da gengivite, numa amostra de 120 pessoas, mediante escovação com dentifrício contendo Triclosan e Gantrez[®], quando comparado à um dentifrício placebo. Através da avaliação dos índices de placa e gengival, os autores confirmaram a hipótese do Triclosan poder induzir alterações na qualidade da placa.

WALKER e colab.⁹⁷ (1994) realizaram um estudo duplo cego, de seis meses de duração, em 144 voluntários para examinar o efeito de um dentifrício contendo 0,3% de Triclosan e 2% de Gantrez[®], na microbiota da placa dental supragengival, quando comparado a um placebo. A placa foi

coletada nas superfícies bucal e lingual dos quatro dentes teste no baseline, no terceiro e no sexto mês, e analisada microbiologicamente através de microscopia de campo escuro, da coloração Gram, da imunofluorescência e de culturas seletivas e não seletivas. Concluíram que ambos dentífrícios reduziram o número de microorganismos cultiváveis em todos os períodos. Nenhum deles causou quaisquer mudanças negativas na composição da microbiota normal, nem levou ao aparecimento de patógenos periodontais ou de oportunistas.

GAFFAR e colab. ²⁸ (1994) testaram um dentífrício contendo Triclosan e Gantrez[®] (*Colgate Total*) quando comparado à dentífrícios contendo Triclosan sem o copolímero (*NeoMentadent P*, *Crest Ultra* e *Pepsodent Ultra*). O *Colgate Total* mostrou a maior liberação e retenção de Triclosan nos dentes, e foi mais efetivo em reduzir placa em modelos laboratoriais. A retenção do Triclosan na placa dental foi significativamente maior com o *Total* duas horas após a escovação, mostrando-se também efetivo contra as bactérias da placa por até doze horas. Os resultados desta pesquisa indicaram que o sistema de liberação com o copolímero, aumentou significativamente a eficácia *in vivo* do Triclosan contra a placa e a gengivite.

PALOMO e colab. ⁶⁶ (1994) compararam a atividade anti-placa e anti-gengivite de três dentífrícios comerciais a base de Triclosan, num estudo clínico, duplo cego, de seis meses de duração, em 194 voluntários. Os dentífrícios contendo Triclosan-pirofosfato e Triclosan-citrato de zinco, não demonstraram reduções estatisticamente significantes do acúmulo da placa supragengival e da gengivite. Já os voluntários que usaram o dentífrício contendo Triclosan-Gantrez[®] tiveram, após seis meses, reduções significativas no índice

de placa (11,3%), no índice de severidade de placa (18,8%), do gengival (19,9%) e do severidade de gengivite (27,8%), quando comparados ao placebo.

TAHMASSEBI e colab.⁹¹ (1994) avaliaram o efeito do carbonato de cálcio adicionado ao Triclosan num dentífrico quando comparado a um controle a base de carbonato de cálcio, no pH da placa dental humana, após um desafio cariogênico com 10% de sacarose, onde vinte voluntários participaram do estudo. Os resultados mostraram que o pH da placa caiu com o uso do dentífrico teste, sugerindo um aumento do efeito tampão do carbonato após o desafio cariogênico.

RENVERT & BIRKED⁷² (1995) compararam a ação de três dentífricos comercializados na Suécia, que continham Triclosan na sua formulação, por um período de seis meses num grupo de 123 indivíduos. Foi observada uma redução estatisticamente significante da formação de placa supragengival e do sangramento gengival no grupo que utilizou o dentífrico que continha Triclosan associado ao copolímero Gantrez® - *Colgate Paradent*, quando comparado aos dentífricos contendo Triclosan e citrato de zinco - *Pepsodent Gum Health*, e contendo Triclosan e pirofosfato - *Dentosal Friskt Tandkött*, e ao dentífrico controle, sem ocorrerem maiores mudanças na microbiota salivar.

BINNEY e colab.¹² (1995) avaliaram a eficácia de um dentífrico contendo Triclosan-Gantrez®, quando comparado a um dentífrico fluoretado, ao bochecho com clorexidina, e uma solução salina. Os dentífricos foram dissolvidos em soluções para o uso em dezoito voluntários, através de um estudo cego, cruzado, com duração de quatro dias. Os resultados mostraram

que a clorexidina era a que mais reduzia a formação da placa dental, seguida dos dentífrícios e da solução salina. Os autores concluíram que o dentífrício contendo Triclosan, dentro destas condições experimentais, teria um efeito moderado no controle da placa dental, quando comparado ao dentífrício convencional fluoretado.

KANCHANAKAMOL e colab. ⁴⁶ (1995) conduziram um estudo clínico paralelo, duplo cego, de seis meses de duração, em 124 voluntários, para testar o efeito de um dentífrício contendo 0,3% de Triclosan e 2% de Gantrez[®], no controle da placa supragengival e da gengivite. Os resultados mostraram que com três e seis meses, o dentífrício teste reduziu significativamente o índice de placa, ao passo em que não observou-se diferenças significativas no índice gengival aos seis meses. Concluíram que o dentífrício teste, apesar de mais efetivo contra a placa dental que o controle em até seis meses, reduzia a gengivite em até três meses, estabilizando aí o seu efeito.

HAWLEY e colab. ³⁸ (1995) testaram o efeito anti-cárie de um dentífrício múltipla ação, quando comparado a um placebo. Um estudo clínico longitudinal de trinta meses, duplo cego, não supervisionado, foi realizado em 3.462 crianças com idade entre 11-13 anos. Os exames foram realizados no baseline, e em quinze e trinta meses. Os autores concluíram que a ação anti-cárie de ambos dentífrícios era equivalente, sem serem observados também efeitos colaterais em nenhum período de observação.

VII. OUTRAS ASSOCIAÇÕES

RÖLLA e colab. ⁷³ (1993) compararam a ação de um dentífrício a base de Triclosan e silicone fluido com um placebo, num grupo de 33 adolescentes que

apresentavam gengivite estabelecida segundo o Índice de Sangramento de AINAMO & BAY⁶ (1975), por um período de quatro semanas, e observaram que o Triclosan quando dissolvido em silicone fluido - grupo teste - reduziu os pontos sangrantes da gengiva marginal, pois a camada que se formou no dente assumiu uma propriedade antibacteriana, devido à lenta liberação do Triclosan. Isto representou um novo e interessante conceito na odontologia preventiva. Segundo estes autores, o Triclosan poderia reduzir o grau de gengivite e não apenas a velocidade do seu desenvolvimento, quando usado em uma formulação apropriada.

SATHLER & FISCHER⁷⁴ (1996) estudaram os efeitos anti-placa da associação Triclosan-Gantrez[®]-Zinco, através de um estudo cruzado, duplo cego, por sete dias, em quatorze estudantes de odontologia. O dentífrico teste foi o *Kolynos Ação Total* e o controle foi o *Kolynos Super Branco*. Os resultados mostraram uma diferença estatisticamente significativa nos índices de placa apenas das superfícies proximais dos dentes, com o uso do dentífrico teste, apesar de não serem observadas diferenças no índice gengival entre o dentífrico teste e controle.

GREENMAN & NELSON³⁴ (1996) realizaram um estudo para mensurar a atividade das fosfatases da placa dental e de espécies bacterianas específicas, com o objetivo de demonstrar a hidrólise do Triclosan monofosfato (derivado fosforilado do Triclosan) por tais enzimas. Concluíram que *in vitro*, a placa dental e as espécies bacterianas selecionadas (*Porphyromonas gingivalis* e *Capnocytophaga gingivalis*) eram capazes de hidrolizar o Triclosan monofosfato, liberando triclosan puro no meio, e concomitantemente reduzir a viabilidade bacteriana. Logo, o Triclosan monofosfato mostrou-se capaz de ser

hidrolisado em Triclosan por bactérias bucais, e assim exercer uma atividade antimicrobiana indireta numa placa dental com altas concentrações de fosfatase (e alta patogenicidade), de uma forma bioativa e sítio específica.

VIII. POTENCIAL ANTIINFLAMATÓRIO DO TRICLOSAN

BARKVOLL & RÖLLA ¹⁰ (1994), interessados no potencial antiinflamatório do Triclosan, examinaram a ação deste contra o efeito dermatológico do lauril sulfato de sódio - LSS, na pele de dez voluntários. Os resultados mostraram que a mistura do LSS com o Triclosan não causava inflamação, ao passo em que o LSS sozinho provocava reação em todos voluntários. Apesar disso, o pré-tratamento com o Triclosan, antes da aplicação do LSS, não protegia a pele contra inflamação, e sua aplicação após o LSS já mostrava uma efeito significativa na redução da reação inflamatória. Suspeitaram, então, que o efeito anti-gengivite do Triclosan poderia, pelo menos em parte, ser explicado por seu efeito antiinflamatório.

KJAERHEIM e colab. ⁴⁷ (1995), em um estudo duplo cego em nove indivíduos, analisaram os efeitos inflamatórios causados pela administração intradérmica de histamina. Numa primeira fase, a pele foi tratada com Triclosan antes da administração da histamina. Numa segunda fase do estudo, o Triclosan foi aplicado na pele depois da histamina. Notaram que o Triclosan, quando administrado após a histamina, reduziu as reações cascata da inflamação mediados pela histamina, mostrando apenas um discreto efeito na fase de pré - tratamento.

BARKVOLL & RÖLLA ¹¹ (1995) examinaram a capacidade do Triclosan em reduzir os sintomas alérgicos na pele exposta ao sulfato de

níquel à 1%, num grupo de dez mulheres alérgicas à tal substância. Os resultados mostraram que a aplicação de Triclosan na pele reduz os sintomas da reação alérgica ao níquel, quando comparada às soluções salinas e alcoólicas. Foi sugerido, então, que os mediadores inflamatórios produzidos pelos linfócitos sensibilizados poderia ser inibidos pelo Triclosan.

KJAERHEIM e colab. ⁴⁸ (1995) decidiram estudar o efeito do Triclosan na redução da dor, através de um estudo laboratorial em nervos frênicos de ratos, observando a redução das prostaglandinas E_2 e o efeito analgésico direto nas membranas excitáveis. Concluíram que o Triclosan poderia apresentar um efeito analgésico através da sua interação direta com as membranas excitáveis do nervo frênico de ratos.

GAFFAR e colab. ²⁹ (1995), através do estudo da ação do Triclosan sobre os mediadores da inflamação gengival, estudaram o seu efeito antiinflamatório direto nos tecidos gengivais. Neste estudo, o Triclosan inibiu a *ciclooxigenase 1 e 2*, e a *lipoxigenase 5* no ciclo metabólico do ácido araquidônico. Em culturas experimentais de fibroblastos gengivais, o Triclosan reduziu a produção de prostaglandinas E_2 , corroborando com as observações de outros autores que o Triclosan previne a citotoxicidade química de fibroblastos humanos. Tal demonstração permitiu a afirmação que o efeito antiinflamatório do Triclosan independe do seu efeito antimicrobiano na formação da placa bacteriana.

MODÉER e colab. ⁶⁴ (1996) estudaram, *in vitro*, o efeito do Triclosan na biossíntese de prostaglandinas E_2 (PGE_2) em culturas de fibroblastos gengivais humanos, desafiados com a presença de interleucina- 1β ($IL-1\beta$) ou com o fator de necrose tumoral α ($TNF\ \alpha$). Foi observado que o Triclosan inibiu a produção dos mediadores inflamatórios (PGE_2), tanto na presença da $IL-1\beta$

quanto do TNF α , reduzindo inclusive o metabolismo do ácido araquidônico. Tal estudo sugere que o aspecto clínico da redução dos quadros de gengivite pelo Triclosan presente em dentifrícios poderia estar explicado.

IX. GENGIVITE EXPERIMENTAL EM HUMANOS

LÖE, THEILADE & JENSEN ⁶⁶ (1965) produziram gengivite em doze pacientes portadores de saúde gengival através da eliminação de todos os métodos de higiene bucal, para estudar a seqüência de mudanças na flora microbiana que se acumularia no complexo dentogengival. Ficou estabelecido que a maioria dos indivíduos desenvolveu gengivite entre 15-21 dias. As mudanças da flora bacteriana durante o desenvolvimento da placa ocorreram antes do aparecimento da gengivite, notadamente pela diminuição do número de cocos e bastonetes Gram positivos - compatíveis com saúde gengival - e pelo aumento proeminente das bactérias filamentosas, espiroquetas e vibriões - associados à gengivite. Os resultados deste trabalho não deixaram dúvidas de que a placa bacteriana é essencial para a produção da inflamação gengival, indicando que a flora bacteriana alterada está diretamente implicada na iniciação da inflamação gengival.

O modelo de gengivite experimental em humanos tem sido utilizado para avaliar agentes quimioterápicos de enxagüatórios bucais. Este modelo foi então modificado (BOSMAN & POWELL modificado por SAXTON e colab. ⁷⁹ , 1989) para testar dentifrícios não diluídos através do uso de matrizes acrílicas individuais - "toothshields" - as quais permitiam, simultaneamente, aplicar o dentifrício e proteger os dentes selecionados, da escovação. Isto facilitou a viabilização da fase clínica da experiência, onde os participantes da pesquisa

poderiam escovar o resto da boca, evitando a inconveniência de ficar três semanas sem higiene bucal completa.

PUTT e colab. ⁷⁰ (1993) demonstraram que o modelo de estudo da gengivite experimental em regiões parciais da boca, num período de 21 dias, permitia o desenvolvimento da placa e da gengivite nas regiões selecionadas e protegidas com a matriz acrílica individual, validando este modelo clínico na avaliação dos efeitos quimioterápicos dos dentífricos.

Numa entrevista recente, **THEILADE** ⁹⁴ (1996) relata que o trabalho da gengivite experimental tornou-se um clássico na literatura periodontal, tendo sido citado 907 vezes, até julho 1995 (*ISI Science Citation Index*). A autora enfatiza que o modelo da gengivite experimental por ela desenvolvido, junto à **LÖE** e **JENSEN** ⁵⁵ (1965), se tornou num "método padrão" para testar o potencial de agentes químicos na inibição da placa e do desenvolvimento da gengivite. A redução da gengivite, segundo a autora, poderia indicar a redução, clinicamente significativa, da placa dental.

No mercado brasileiro notamos que existem três dentífricos a base de Triclosan que utilizam-se dos sistemas internacionais de liberação e retenção deste agente químico anti-placa na cavidade bucal, delegando a estes uma ação protetora "prolongada" durante os intervalos das escovações. Logo, este trabalho teve como objetivo comparar clinicamente os três dentífricos brasileiros ditos múltipla ação (que contêm nas suas formulações as várias associações do Triclosan-Gantrez[®]-Zinco) entre si e com um placebo, através do modelo da gengivite experimental, para com isso, avaliar-se a efetividade das formulações nacionais, contribuindo com esta informação para a comunidade científica odontológica.

PROPOSIÇÃO

PROPOSIÇÃO

Considerando a inobservância de dados na literatura, o presente trabalho teve por objetivo avaliar clinicamente o efeito das associações: (1) Triclosan-Zinco; (2) Triclosan-Gantrez; (3) Triclosan-Gantrez-Zinco presentes em dentifrícios múltipla ação brasileiros, na formação da placa dental bacteriana e no desenvolvimento da gengivite experimental, quando comparados os valores dos Índices de placa, gengival e sangramento gengival entre si e com um placebo.

MATERIAL E MÉTODOS

MATERIAL E MÉTODOS

I. SELEÇÃO DA AMOSTRA

Para o presente estudo, foram selecionados 25 estudantes da Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP, que se apresentaram como voluntários, e que concordaram em participar desta pesquisa.

I.a. Critério de Seleção

Os estudantes, de ambos os sexos, com faixa etária entre 18-28 anos, foram selecionados após um exame clínico-anamnésico, os quais não apresentavam história médica de doenças sistêmicas ou uso permanente de drogas; não eram fumantes; as do sexo feminino não estavam em gestação; todos apresentando pelo menos vinte dentes na boca, e pelo menos quatro dentes mandibulares (entre canino e segundo molar), os quais não apresentassem próteses, nem profundidade de sondagem maior ou igual a três milímetros (ausência de bolsas periodontais). Os dados dos participantes da pesquisa foram anotados na ficha clínica periodontal e no questionário anamnésico. (anexo A1)

I.b. Aspectos Éticos da Pesquisa

Os participantes escolhidos assinaram o Termo de Consentimento para Tratamento e Pesquisa, segundo o Código de Ética Profissional Odontológico (C.F.O. 179/93) e a Declaração de Helsinque II. (anexo A2)

II) CONFECÇÃO DA MATRIZ INDIVIDUAL

A partir da seleção da amostra de voluntários, seguiu-se a execução da etapa laboratorial, com a confecção das 25 matrizes de polivinilacetato, devidamente aliviadas.

II.a. Confecção do Modelo

Os 25 voluntários foram atendidos na clínica de pós-graduação da área de Periodontia da F.O.P. -UNICAMP, onde os quatro dentes mandibulares foram moldados com alginato (*) e com matriz parcial (**); o molde foi então vazado em gesso pedra (***) para obtenção do modelo de trabalho. (fig. 3)



FIG.3: Modelo de gesso confeccionado para obtenção da matriz.

* JELTRATE (São Paulo, S.P. - Brasil)

** TENAX (São Paulo, S.P. - Brasil)

*** HERODENT (São Paulo, S.P. - Brasil)

II.b. Confeção da Placa de Alívio

Sobre cada modelo, utilizando-se um plastificador à vácuo (*), confeccionou-se previamente uma placa de alívio ("spacer") com uma lâmina de polivinilacetato (**) do tipo cristal, com 0.3 mm de espessura. Esta placa deveria recobrir toda a área dental , atingindo inclusive 2 mm além da margem gengival, tanto na vestibular como na lingual (fig. 4). A placa assim recortada, serviria para criar um espaço que propiciasse o acúmulo de placa na porção cervical dos dentes teste, sob a matriz individual final a ser confeccionada.



FIG.4: Placa de alívio de polivinilacetato com 0,3 mm de espessura, confeccionada sobre o modelo de gesso, para funcionar como um "spacer" na matriz individual.

* BIOART (São Paulo, S.P.- Brasil)

** BIOART (São Paulo, S.P.- Brasil)

II.c. Confeção da Matriz

Sobre a placa de alívio reposicionada no moldelo, foi confeccionada uma matriz individual ("toothshield"), utilizando-se uma lâmina de polivinilacetato (*) do tipo cristal, agora com 1 mm de espessura, igualmente preparada no plastificador à vácuo (**) e recortada conforme foi a placa de alívio (fig. 5; fig. 6; fig. 7). Esta matriz, aliviada, também descrita por **PUTT e colab.** ⁶⁴; **SAXTON e colab.** ^{73, 84}; foi utilizada até o final do experimento como veículo de aplicação das substâncias à serem testadas sobre as superfícies dentárias.



FIG.5: Matriz individual confeccionada com a placa de polivinilacetato de 1mm de espessura, plastificada sobre a placa de alívio.

* BIOART (São Paulo, S.P.- Brasil)

** BIOART (São Paulo, S.P.- Brasil)



FIG.6: Matriz individual de polivinilacetato de 1mm de espessura, confeccionada sobre a placa de alívio, destacada do modelo de gesso.



FIG.7: Matriz individual de polivinilacetato de 1mm de espessura, reposicionada sobre o modelo de gesso sem a placa de alívio, mostrando a zona de alívio obtida

III. DENTIFRÍCIOS

As amostras de dois dos dentifrícios teste (**C** = *Colgate Total* e **D** = *Signal Ação Global*) foram adquiridas no comércio, e então enviadas para serem reentubadas no laboratório especializado (*), o qual manipulou o outro dentifrício teste (**B** = *Kolynos Ação Total*) e o placebo respectivo (amostra **A**), além de codificar todas as amostras. (fig. 8)

Os dentifrícios teste e o dentifrício placebo, devidamente codificados, foram distribuídos em tubos idênticos, para que, nem o examinador nem o voluntário pudessem identifica-los. O sigilo dos códigos foi revelado somente no término do estudo. Todos os participantes testaram os quatro dentifrícios, em períodos alternados, de acordo com o estudo cruzado proposto.



FIG.8: Amostras padronizadas dos dentifrícios utilizados na pesquisa, codificadas - **A**, **B**, **C**, **D** - para o estudo duplo cego.

* Laboratório Kolynos do Brasil (São Paulo, S.P.-Brasil)

III.a. Dentifrício COLGATE AÇÃO TOTAL (*)

Composição:

- *Triclosan* (0,3%);
- *Gantrez* (2%);
- Dióxido de silício;
- Laurilsulfato de sódio;
- Umectantes;
- Espessante;
- Edulcorante;
- Fluoreto de sódio NaF (1500 ppm);
- Aroma;
- Água desmineralizada.

III.b. Dentifrício SIGNAL AÇÃO GLOBAL (**)

Composição:

- *Triclosan* (0,3%);
- *Citrato de zinco trihidratado* (0,75%);
- Monofluorofosfato de sódio MFP (1500 ppm);
- Sorbitol;
- Dióxido de silício;
- Polietilenoglicol;
- Laurilsulfato de sódio;
- Dióxido de titânio;
- Carboximetilcelulose;
- Sacarina;
- Corante azul;
- Sabor;
- Água desmineralizada.

* Laboratório Colgate -Palmolive (São Paulo, S.P.-Brasil)

** Laboratório Unilever (São Paulo, S.P.-Brasil)

III.c. Dentifrício KOLYNOS AÇÃO TOTAL (*)

Composição:

- *Triclosan* (0,3%);
- *Citrato de zinco* (0,75%);
- *Gantrez*[®] (2%);
- *Pirofosfato de sódio* (4%);
- Fluoreto de sódio NaF (1100 ppm);
- Dióxido de silício;
- Laurilsulfato de sódio;
- Sacarina sódica;
- Corante azul;
- Aroma;
- Água desmineralizada.

III.d. Dentifrício PLACEBO (**)

Composição:

- Fluoreto de sódio NaF (1100 ppm);
- Pirofosfato de sódio (4%);
- Dióxido de silício;
- Laurilsulfato de sódio;
- Sacarina sódica;
- Corante azul;
- Aroma;
- Água desmineralizada.

* Laboratório Kolynos do Brasil (São Paulo, S.P.-Brasil)

** Laboratório Kolynos do Brasil (São Paulo, S.P.-Brasil)

IV. DELINEAMENTO DO ESTUDO

Um estudo cruzado, duplo cego, foi realizado com os 25 estudantes, de acordo com o modelo de gengivite experimental modificado.⁷⁹ Os voluntários foram divididos aleatoriamente em quatro grupos denominados de Grupos I, II, III e IV, após o sorteio de um nome para cada número preestabelecido, respectivamente:

Grupo I - voluntários 1, 2, 3, 4, 5, 6, 25;

Grupo II - voluntários 7, 8, 9, 10, 11, 12;

Grupo III - voluntários 13, 14, 15, 16, 17, 18;

Grupo IV - voluntários 19, 20, 21, 22, 23, 24.

O experimento constou de uma fase inicial (pré-experimental) de dez dias e subseqüentemente de uma fase experimental composta de quatro períodos de 21 dias nos quais foram testados os dentifrícios, com intervalos entre eles de dez dias.

IV.a. Fase Pré-experimental

Os voluntários se submeteram à um exame bucal criterioso realizado pelo pesquisador, para levantar inicialmente o Índice de Placa de SILNESS & LÖE⁸⁴ (1964) - IP -, o Índice Gengival de LÖE & SILNESS⁵⁶ modificado por LÖE⁵⁷ (1967) - IG - e o Índice de Sangramento Gengival de AINAMO & BAY⁶ (1975) - IS de todos os dentes, visando o balanceamento entre os grupos. Foi realizada, em seguida, a remoção profissional da placa dental bacteriana em todas as superfícies dentais de cada voluntário. Os dados foram

anotados em fichas clínicas da disciplina de Periodontia da F.O.P. - UNICAMP.

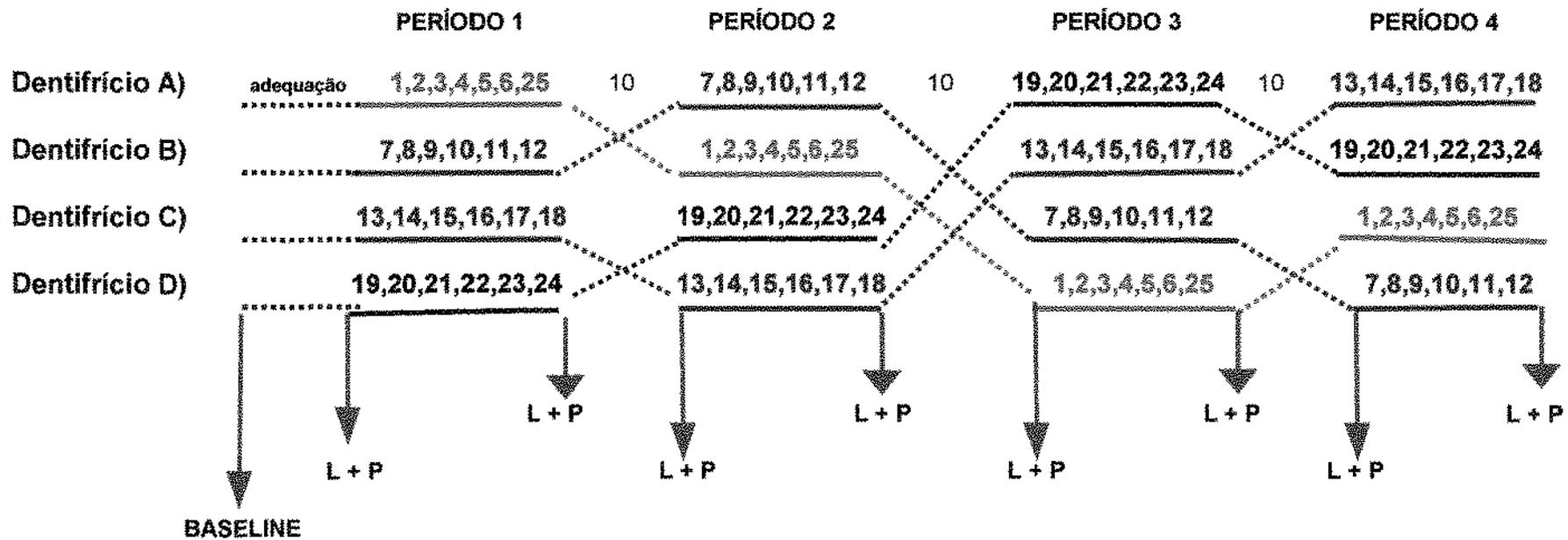
Só após este exame inicial, os 25 voluntários foram divididos aleatoriamente nos quatro grupos, de acordo com o delineamento da pesquisa (I, II, III e IV), passando por um período de dez dias, chamado por nós de adequação, onde todos eles escovaram seus dentes de maneira habitual, mas com o dentifrício placebo e com a escova dental padronizada (*) de cerdas macias.

IV.b. Fase Experimental

Imediatamente após a fase inicial (adequação por dez dias para obter-se uma condição ecológica bacteriana equilibrada), foi iniciada a fase experimental, que constou de quatro períodos de 21 dias, com intervalos de dez dias (período "wash out") , conforme o diagrama proposto.

* Doctor Juvenil, da marca KOLYNOS (São Paulo, S.P. - Brasil)

IV.c. Diagrama do cruzamento dos dentifrícios nos 04 períodos experimentais.



LEGENDA

L= LEVANTAMENTO DE ÍNDICES P= PROFILAXIA 10 = INTERVALOS

No início, **DIA 0** de cada período, foi realizado, em todos voluntários, o levantamento dos **IP**, **IG** e o **IS**, cujos dados obtidos foram anotados por um auxiliar na ficha clínica desenvolvida para o experimento (anexo A3). Seguiu-se a remoção profissional da placa dental dos dentes teste, sempre pelo pesquisador, com o uso do jato abrasivo de bicarbonato de sódio (*). Todos receberam no início de cada período um “kit” individual (fig.9) contendo: a matriz individual, previamente confeccionada, acondicionada numa caixa plástica personalizada; uma escova dental nova padronizada (**), e uma bisnaga de dentifrício codificada de acordo com os respectivos grupos em cada período.



FIG.9. “Kit Individual” : escova dental uniformizada, dentifrício codificado, matriz individual acondicionada em embalagem personalizada, fornecido no início de cada período experimental de 21 dias.

* JETSONIC, da marca GNATUS (São Paulo, S. P. - Brasil)

** Doctor Juvenil, da marca KOLYNOS (São Paulo, S.P. - Brasil)

Durante cada período experimental de 21 dias, três vezes por dia, os voluntários preenchem a matriz individual com o dentifrício "codificado" (fig. 10), levando-a à cavidade bucal para recobrir os dentes teste, permitindo assim a retenção e um íntimo contato do dentifrício com a superfície dental (fig. 11).

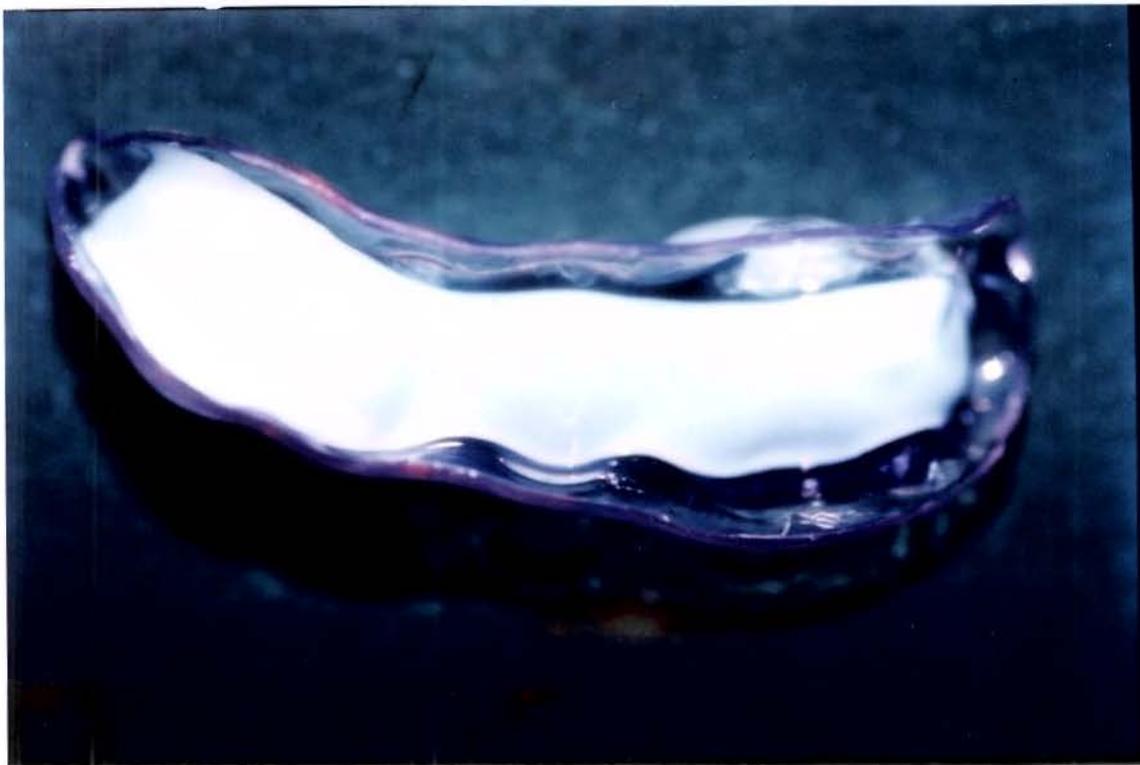


FIG.10: Matriz individual de polivinilacetato (1mm) preenchida com um dentifrício experimental.



FIG.11: Matriz individual de polivinilacetato (1mm) preenchida com dentífrico experimental, e em posição sobre os dentes teste de um voluntário, mostrando a presença do dentífrico na zona de alívio da matriz.

A matriz permanecia no local durante o período habitual da escovação dental, a fim de eliminar uma provável ação mecânica involuntária da escova sobre essa região (fig.12). Os outros dentes foram escovados da maneira usual, sem nenhuma alteração nos seus hábitos e com o mesmo dentífrico. Após a escovação, a matriz era removida, sendo sugerido o enxágüe bucal com água corrente e a não ingestão de alimentos por duas horas.

Todos receberam instruções, verbais e por escrito, para a utilização correta da matriz (anexo A4) e dos dentífricos; no entanto, não foram dadas instruções de higiene bucal.

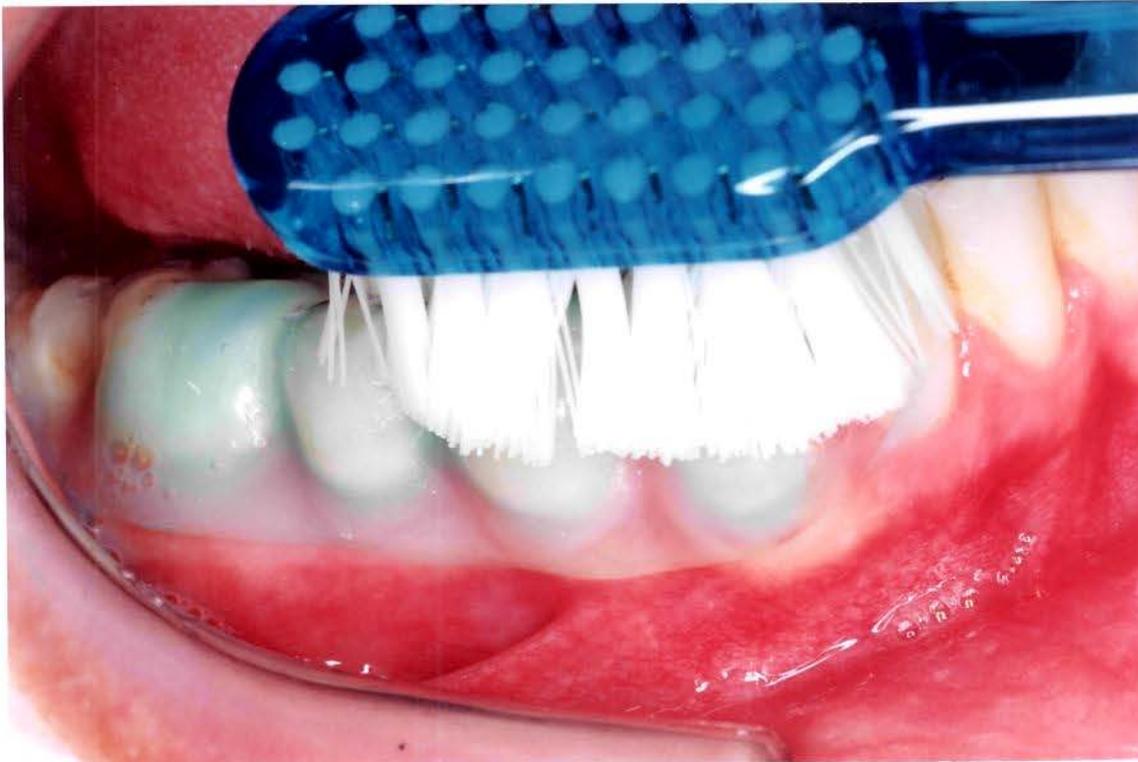


FIG.12: Matriz individual de polivinilacetato (1mm) preenchida com o dentifrício experimental, protegendo os dentes teste da ação mecânica da escova dental, durante a escovação de um voluntário.

No último dia de cada período, **DIA 21**, foi realizado, em todos voluntários, o levantamento dos **IP**, **IG** e o **IS**, também anotados na ficha experimental por um auxiliar, seguido também da remoção profissional da placa dental acumulada nos dentes teste, com o uso do jato abrasivo de bicarbonato de sódio (*), auxiliando e promovendo a remoção do agente etiológico. A bisnaga de dentifrício codificada era devolvida junto à escova utilizada ao final de cada período, evitando a reutilização das mesmas. A matriz individual de cada voluntário era devolvida para o pesquisador, sendo no entanto, substituída quando estivesse danificada. As matrizes reutilizadas foram sempre lavadas e esterilizadas entre os períodos experimentais.

* JETSONIC, da marca GNATUS (São Paulo, S. P. - Brasil)

Nos intervalos ("wash out") de dez dias, entre os períodos experimentais, os voluntários voltavam a praticar sua higiene bucal convencional com o dentífrico placebo e uma escova dental nova, fornecidos em todos intervalos.

V) COLETA DE DADOS

A obtenção dos dados foi estabelecida no início - *DIA 0* - e no final - *DIA 21* - de cada período, com o levantamento de Índices de Placa (IP), Gengival (IG) e de Sangramento (IS) com o uso da sonda periodontal descrita por **AINAMO e colab.** ⁷ (1982).

Dia 0 = levantamento inicial dos IP, IG e IS;

Dia 21 = levantamento final dos IP, IG e IS.

V.a. Levantamento do Índice de Placa

Os depósitos de placa foram observados visualmente pelo pesquisador, após a secagem dos dentes com jato de ar, e também passando-se a sonda periodontal. (*)

A placa foi medida nos quatro dentes teste, em seis locais ao redor de cada dente, assim nomeados: mesio-vestibular (MV); vestibular (V); disto-vestibular (DV); mesio-lingual (ML); lingual (L) e disto-lingual (DL).

Foram aferidos valores numéricos, de acordo com o seguinte critério:

* Sonda CPITN, da OMS, marca Neumar (São Paulo, S.P. - Brasil)

IP - Índice de Placa de SILNESS & LÖE⁸⁴ (1964)

- 0 - ausência de placa bacteriana visível ou detectada com sonda;
- 1- filme de placa bacteriana aderido ao dente, próximo à margem gengival livre, visualizado através do uso da sonda periodontal passada na superfície do dente ou através de corantes.
- 2- acúmulo moderado de placa no dente, que pode ser detectado a olho nu, próximo à margem gengival e sem ultrapassar 1/3 do dente;
- 3- grande acúmulo de placa na superfície dental, ultrapassando 2/3 da face analisada.

Os valores dos seis sítios de cada dente foram anotados individualmente, para obter-se uma média do dente. Então, foi calculada a média dos quatro dentes de cada voluntário, conferindo a este índice, um valor médio final.

V.b. Levantamento do Índice Gengival

A gengivite foi avaliada através do Índice Gengival de LÖE⁵⁷ (1967). A inflamação gengival foi observada pelo pesquisador, antes do levantamento do índice de placa, através dos sinais clínicos da inflamação, e também passando-se a sonda periodontal (*), dentro do sulco gengival de cada um dos quatro dentes teste, em seis locais, assim nomeados: mesio-vestibular (MV); vestibular (V); disto-vestibular (DV); mesio-lingual (ML); lingual (L) e disto-lingual (DL).

Foram aferidos valores numéricos, de acordo com o seguinte critério:

* Sonda CPITN, da OMS, marca Neumar (São Paulo, S.P. - Brasil)

IG - Índice Gengival de LÖE ⁵⁷ (1967)

- 0** - ausência de inflamação;
- 1**- inflamação leve - ligeira mudança na cor e textura gengival, ausência de sangramento à sondagem;
- 2**- inflamação moderada - vermelhidão, edema / hipertrofia, presença de sangramento à sondagem;
- 3**- inflamação severa - tendência à sangramento espontâneo e ulceração.

Os valores dos seis sítios de cada dente foram anotados individualmente, para obter-se uma média do dente. Então, foi calculada a média dos quatro dentes de cada voluntário, conferindo a este índice, um valor médio final.

V.c. Levantamento do Índice de Sangramento Gengival

O sangramento gengival foi acessado através do Índice de Sangramento Gengival de AINAMO & BAY ⁶ (1975). Foi observado pelo pesquisador, antes do levantamento do Índice de Placa, e simultaneamente ao Índice Gengival, passando-se a sonda periodontal (*) dentro do sulco gengival de cada um dos quatro dentes teste, em quatro locais, assim nomeados: mesial (M); distal (D); lingual (L) e vestibular (V).

Foram aferidos valores numéricos, de acordo com o seguinte critério:

* Sonda CPITN, da OMS, marca Neumar (São Paulo, S.P. - Brasil)

IS - Índice de Sangramento Gengival de AINAMO & BAY⁶ (1975)

0 - ausência de sangramento de 0 a 10 segundos após sondagem com a sonda padrão da Organização mundial de Saúde (O.M.S);

1 - sangramento de 0 a 10 segundos após sondagem.

Os valores dos quatro sítios de cada dente foram anotados individualmente, para obter-se uma média do dente. Então, foi calculada a média dos quatro dentes de cada voluntário, conferindo a este índice, um valor médio final.

VI) ESTATÍSTICA

O efeito dos dentifrícios, em cada parâmetro, foi comparado após a distribuição e tabulação dos dados.

Foram observadas as diferenças nos níveis de placa, gengivite e sangramento entre os três dentifrícios experimentais e o placebo, em cada período da pesquisa.

Para a análise dos dados foi utilizado o delineamento "Cross Over", para a verificação da existência ou não de diferença significativa entre os tratamentos (análise de variância), e, para a comparação entre as médias, foi utilizado o teste *t* para contrastes em nível de 5% de significância.

RESULTADOS

RESULTADOS

I. OBSERVAÇÕES PESSOAIS DOS VOLUNTÁRIOS

Os grupos foram bastante semelhantes em relação a idade. Houve uma boa aceitação entre os grupos, quanto ao uso dos dentifrícios estabelecidos e da moldeira individual durante todo o experimento. A concordância foi integral quanto ao regime proposto de escovação três vezes ao dia, com o uso concomitante da moldeira. Os 25 participantes que iniciaram a pesquisa, completaram todas as etapas.

De acordo com um questionário aplicado sempre após o período experimental de 21 dias, verificou-se que:

Observações	<i>dentifricio A</i>	<i>dentifricio B</i>	<i>dentifricio C</i>	<i>dentifricio D</i>
<i>ardência na língua</i>	X	X		X
<i>descamação gengival</i>	X	X		X
<i>descamação da mucosa</i>	X	X		X
<i>sabor agradável</i>	X	X	X	

II. OBSERVAÇÕES CLÍNICAS

II.a Placa Dental Bacteriana

Pode-se constatar visualmente, que realmente houve formação de placa dental em todos os voluntários em quantidades variáveis, de acordo com, provavelmente, as características individuais dos voluntários e do tipo de dentifrício - **A, B, C** ou **D**, que estava sendo empregado (fig. 13, 14, 15), o que confirmou clinicamente o modelo experimental utilizado.

Foi realizado o levantamento do **IP** inicial no início de cada um dos quatro períodos da fase experimental (*DIA 0*), sempre antes da remoção profissional da placa dental (estes dados acham-se no apêndice 1). Isto foi feito com o intuito de observar e acompanhar o balanceamento dos grupos, verificando a homogeneidade da amostra.



FIG.13. Observa-se, após evidenciação com fuccina básica, a grande quantidade de placa dental formada, no aspecto clínico no final do período experimental (Dia 21), da região onde foi suprimida a escovação por 21 dias.



FIG.14. Observa-se, após evidenciação com fuccina básica, a pequena quantidade de placa dental formada no aspecto clínico no final do período experimental (Dia 21) onde foi suprimida a escovação por 21 dias.



FIG.15. Observa-se, após evidenciação com fuccina básica, a moderada quantidade de placa dental formada no aspecto clínico no final do período experimental (Dia 21) onde foi suprimida a escovação por 21 dias.

II.b. Inflamação Gengival

Clinicamente pode-se observar ao exame visual que, no decorrer dos quatro períodos experimentais, houve a ocorrência da inflamação da gengiva marginal, que ia se agravando do início - *DIA 0* - para o final - *DIA 21* - (fig.16). No entanto, após a remoção profissional da placa dental, e durante o período de intervalo, havia a remissão deste quadro, o que caracterizou a volta dos tecidos gengivais aos aspectos clínicos da normalidade.

Foi realizado o levantamento do **IG** inicial no início de cada um dos quatro períodos da fase experimental (*DIA 0*), sempre antes da remoção profissional da placa dental (estes dados acham-se no apêndice 1). Isto foi feito também com o intuito de observarmos e acompanharmos o balanceamento dos grupos, verificando a homogeneidade da amostra.



FIG.16. Observa-se a gengivite marginal notadamente nos dentes 42,43e 44 no aspecto clínico no final do período experimental (Dia 21) onde foi suprimida a escovação por 21 dias.

III. RESULTADOS ESTATÍSTICOS

A análise de variância ANOVA para os dados de **IP**, **IG** e **IS** do *DIA 0* não apresentou significância estatística para efeito de tratamento ($p > 0,05$). Com os dados obtidos no *DIA 21*, esses três Índices apresentaram significância estatística ($p < 0,05$) para efeito de tratamento. (ver tabelas 1, 2 e 3)

Mostra-se em seguida as tabelas com as médias das três variáveis analisadas (tabelas 4 e 5; gráficos 1 e 2) e o resultado do teste t de comparações múltiplas, bem como o erro padrão de cada média.

TABELA 1. Análise de variância, com teste F para o IG no dia 0 e 21.

DIA 0				
C.V.	G.L.	SOMA DE QUADRADOS	F	Pr > F
TRATAMENTOS	3	0,00044055	0,01	0,9981
PERIODOS	3	0,07010775	1,96	0,1253
RESÍDUO	93	1,10850702		
DIA 21				
C.V.	G.L.	SOMA DE QUADRADOS	F	Pr > F
TRATAMENTOS	3	0,66258340	12,97	0,0001
PERIODOS	3	0,25974421	5,09	0,0026
RESÍDUO	93	1,58310741		

TABELA 2. Análise de variância, com teste F para o IP no dia 0 e 21.

DIA 0				
C.V.	G.L.	SOMA DE QUADRADOS	F	Pr > F
TRATAMENTOS	3	0,03997542	0,85	0,4708
PERIODOS	3	0,42775474	9,08	0,0001
RESÍDUO	93	1,46031513		
DIA 21				
C.V.	G.L.	SOMA DE QUADRADOS	F	Pr > F
TRATAMENTOS	3	0,34604683	6,05	0,0008
PERIODOS	3	0,19831415	3,47	0,0193
RESÍDUO	93	1,77258908		

TABELA 3. Análise de variância, com teste F para o IS no dia 0 e 21.

DIA 0				
C.V.	G.L.	SOMA DE QUADRADOS	F	Pr > F
TRATAMENTOS	3	0,00428117	0,19	0,9024
PERIODOS	3	0,04246699	1,89	0,1361
RESÍDUO	93	0,69538224		
DIA 21				
C.V.	G.L.	SOMA DE QUADRADOS	F	Pr > F
TRATAMENTOS	3	0,16433039	5,05	0,0028
PERIODOS	3	0,10516354	3,23	0,0259
RESÍDUO	93	1,00855692		

DIA 0

Nas três variáveis em estudo (IP, IG e IS), o teste de médias não apresentou significância estatística ($p > 0,05$) entre os tratamentos.

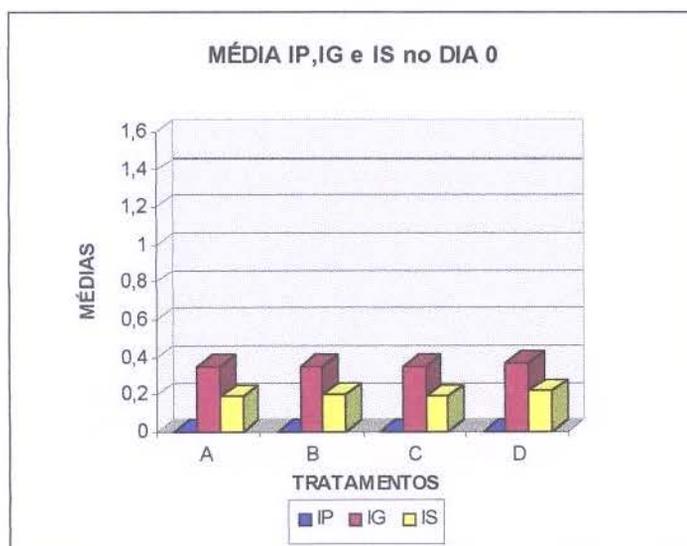
TABELA 4- Análise vertical das médias e seus respectivos erros padrão para IP, IG e IS, no DIA 0.

Tratamento DIA 0	IP	IG	IS
<i>dentifrício A</i>	0 a (0)	0,3482 a (0,0390)	0,1894 a (0,03177)
<i>dentifrício B</i>	0 a (0)	0,3533 a (0,0421)	0,2002 a (0,0304)
<i>dentifrício C</i>	0 a (0)	0,3517 a (0,0417)	0,1852 a (0,0276)
<i>dentifrício D</i>	0 a (0)	0,3649 a (0,0442)	0,2176 a (0,0315)

dados transformados por $\log(X+1)$ - teste *t*

médias seguidas por letras distintas diferem entre si em nível de 5%.

GRÁFICO 1- Gráficos das médias dos Índices de Placa, Gengival e Sangramento do Dia 0 dos dentifrícios A, B, C e D.



DIA 21

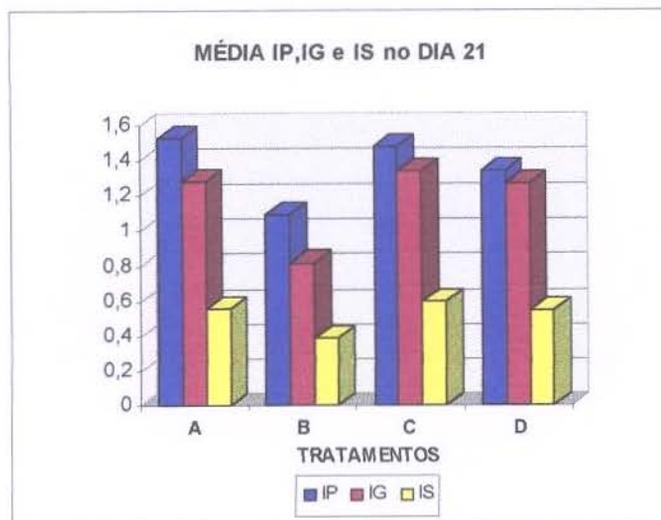
As comparações de médias com os dados obtidos neste *DIA 21*, apresentaram significância estatística para os três índices avaliados ($p < 0,05$), sendo o **tratamento B** o que apresentou a menor média (nos três Índices) e esta média diferiu significativamente dos demais tratamentos, sendo que esses últimos tratamentos (A, C e D) não diferiram entre si.

TABELA 5- Análise vertical das médias e seus respectivos erros padrão para **IP, IG e IS**, no **DIA 21**.

Tratamento DIA 0	IP	IG	IS
<i>dentifrício A</i>	1,5332 a (0,0850)	1,2766 a (0,0697)	0,5578 a (0,0408)
<i>dentifrício B</i>	1,0899 b (0,0643)	0,8232 b (0,0675)	0,3878 b (0,0419)
<i>dentifrício C</i>	1,4816 a (0,0830)	1,3383 a (0,0791)	0,5978 a (0,0481)
<i>dentifrício D</i>	1,3368 a (0,0796)	1,2733 a (0,0708)	0,5452 a (0,0420)

dados transformados por $\log(X+1)$ - teste *t*
 médias seguidas por letras distintas diferem entre si em nível de 5%.

GRÁFICO 2- Gráfico das médias dos Índices de Placa, Gengival e Sangramento do **Dia 21** dos dentifrícios A, B, C e D.



DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

O controle da placa dental bacteriana, quer seja por métodos mecânicos quer seja por métodos químicos auxiliares, tem se mostrado como o principal recurso na prevenção e combate da cárie dental e da doença periodontal.

A gengivite experimental tem sido utilizada por vários autores, desde sua concepção por **LÖE e colab.** ⁵⁵ (1965), com o intuito de estudar a inflamação gengival obtida pelo acúmulo de placa dental bacteriana através da supressão total da escovação dental. Neste presente estudo utilizou-se o modelo da gengivite experimental, mas em regiões parciais da boca ⁷⁹, para a avaliação da efetividade de três dentifrícios ditos de múltipla ação fabricados e comercializados no Brasil.

Os 25 voluntários que iniciaram a pesquisa, chegaram ao final desta, além de comportarem-se satisfatoriamente quanto à aceitação ao regime proposto, possivelmente em virtude do modelo experimental escolhido, que os privou da escovação de apenas quatro dentes. Outro dado relevante foi a escovação dental de três vezes ao dia; isto porque, apesar de alguns estudos internacionais usualmente implementarem um regime de duas escovações, os voluntários desta pesquisa optaram por este regime, fato este constatado quando do preenchimento do questionário anamnésico.

Os níveis de placa dental (IP), gengivite (IG) e sangramento gengival (IS) obtidos neste estudo após os quatro períodos de 21 dias de supressão da

escovação, confirmaram a reprodução do quadro da gengivite experimental obtido por outros autores,^{40, 70, 79, 80} mostrando que realmente a placa dental se formava e que a conseqüente inflamação gengival ocorria em todos os indivíduos após 21 dias.

Outra preocupação metodológica importante foi a homogeneidade da amostra que se submeteu à esta pesquisa clínica. Os critérios de seleção adotados, associados aos resultados obtidos, permitiram a assertiva de que todos os grupos experimentais estavam homogêneos nos *DIA 0* dos quatro períodos experimentais; além disso, teve-se cuidado também na padronização da aplicação local dos dentifrícios propostos, obtida através da zona de alívio criada na moldeira individual que padronizou a quantidade de dentifrício na região.⁷⁰

O estudo duplo cego tem sido utilizado para a avaliação de diferentes produtos, com o objetivo de evitar a tendenciosidade tanto dos voluntários quanto do pesquisador, o que levou à codificação das amostras dos dentifrícios desta pesquisa. Mesmo assim, alguns voluntários pareciam ter identificado, quando no desenrolar dos períodos, que um pequeno acúmulo de placa era sempre obtido por um grupo que utilizava uma certa amostra de dentifrício. Porém este fato não pareceu interferir nos resultados obtidos, pois a abstenção da escovação eliminou um possível efeito de ênfase da escovação pela motivação tendenciosa (efeito "Hawthorne").

A fase pré-experimental de dez dias, desta pesquisa, difere dos outros trabalhos^{40, 79, 80} que utilizaram períodos de três a quatro semanas. Este curto tempo de adaptação foi assim estabelecido pois, dos 25 voluntários selecionados inicialmente, três eram alunos do curso de pós-graduação em Clínica

Odontológica da F.O.P.-UNICAMP e os 22 restantes eram estudantes do terceiro período da graduação desta mesma faculdade, os quais inclusive tinham acabado de receber a carga teórica da disciplina de Periodontia, fato este que os motivou de certa forma quanto aos cuidados com a higiene bucal (H.B.). A homogeneidade foi constatada nos IP, IG e IS após a fase de adaptação, traduzida nos valores do *DIA 0* do primeiro período desta pesquisa.

Seguindo-se a fase experimental, observou-se a vantagem do estudo cruzado ("Cross over") no equilíbrio da ação de possíveis variações inter-individuais dos voluntários nos resultados, visto que todos usaram os quatro dentifícios (A, B, C, D) no decorrer dos quatro períodos experimentais. Logo, as variações intra-individuais foram sendo distribuídas entre os períodos, diminuindo os possíveis efeitos residuais ("carry over").

Os índices estudados neste trabalho foram avaliados no DIA 0 e no DIA 21 em cada período experimental, estando de acordo com **PUTT**⁷⁰ (1993) e **SAXTON**⁸⁰ (1993). A eliminação de outros momentos na coleta dos dados foi preferida, pois o IP adotado de **SILNESS & LÖE**⁸⁴ (1964) preconizava a utilização de uma sonda periodontal ou de corantes para a constatação da presença da placa dental, o que desorganizaria o acúmulo bacteriano, fato este indesejável para as observações deste trabalho. Os autores **SAXTON & van der OUDERAA**⁷⁹ (1989) fizeram a coleta de dados clínicos dos índices nos tempos de 0, 4, 14 e 28 dias, porém utilizaram um outro índice de placa, que não o desta pesquisa.

Os três dentifícios múltipla ação brasileiros testados foram identificados após o término deste experimento como: *Kolynos Ação Total* - dentifício **B**, *Colgate Total* - dentifício **C**, *Signal Ação Global* - dentifício **D**, e como

dentifrício placebo as amostras codificadas com a letra **A**.

Os dentifrícios C (Triclosan-Gantrez) e D (Triclosan-Zinco) desta pesquisa reduziram similarmente os IP, IG e IS, porém estes valores não direriram do placebo (dentifrício A), o que estaria em desacordo com os achados de **SAXTON & van der OUDERAA**⁷⁹ (1989) e de **SAXTON e colab.**⁸⁰ (1993) onde o placebo apresentou índices elevados de IP, IG e IS. Logo, possivelmente a presença de outros ingredientes deste dentifrício A, como o lauril sulfato de sódio (**ADDY e colab.**³ , 1990) ou agentes flavorizantes (**EMBERY & RÖLLA**²⁴ , 1989) poderiam estar modificando o padrão de formação da placa dental na área teste.

Vários trabalhos têm demonstrado a efetividade da associação Triclosan-Zinco no controle da placa dental,^{2,12,17, 45, 54, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 92, 95,} apesar de alguns trabalhos questionarem a efetividade de tal associação.^{15, 41, 43}

Para outros autores, a associação Triclosan-Gantrez traria significativos benefícios à saúde gengival e ao controle da placa dental.^{22, 27, 30, 46, 66, 81, 97, 100} , mostrando inclusive a superioridade desta associação quando comparada à ação de dentifrícios formulados com Triclosan e Zinco.^{28, 72} Outros estudos porém, ainda divergiram quanto ao seu real benefício. (**JENKINS e colab.**³ , 1989; **ADDY e colab.**³ , 1990; **BINNEY e colab.**¹² , 1995)

Como os resultados desta presente pesquisa não mostraram diferenças significantes estatisticamente entre os dentifrícios C (Triclosan-Gantrez) e D (Triclosan-Zinco), tornou-se discutível a afirmação (**CREETH e colab.**¹⁷ , 1993) de que a associação Triclosan-Zinco liberaria mais triclosan na saliva e na placa que a associação Triclosan-Gantrez, visto que a literatura descreve o papel do Gantrez no aumento da retenção do triclosan^{5,28,30,53,96} e que o zinco ofereceria

um sinergismo antimicrobiano à associação.^{21,60}

A melhor efetividade da associação Triclosan-Gantrez-Zinco (dentifrício B) foi encontrada nos resultados desta pesquisa. No entanto, pouco pode-se discutir quanto ao seu efeito na formação da placa dental e da gengivite, devido a inobservância de outros trabalhos que avaliassem esta associação comparativamente às demais encontradas no mercado nacional e até internacional. O trabalho de **SATHLER & FISCHER**⁷⁴ (1996) avaliou esta associação comparando-a com um placebo, porém devido às diferenças metodológicas pouco poderia inferir-se deste trabalho.

O aspecto da retenção do triclosan e do zinco na mucosa bucal, nos dentes, na película adquirida, na saliva e na própria placa, tem sido advogado pela literatura às propriedades físico-químicas independentes de adsorção lipofílica do triclosan e das ligações iônicas do zinco (**GILBERT e colab.**^{32, 33} , 1987; **CREETH e colab.**¹⁷ , 1993). O copolímero do ácido maleico e do polivinilmetil éter, o Gantrez, tem sido descrito como um coadjuvante no aumento da retenção e da biodisponibilidade do triclosan presente em dentifrícios às estruturas bucais,^{27, 28, 30, 53, 96} tendo alguns estudos indicado a associação de 0,3% de triclosan a 2% de Gantrez.^{17, 22, 28, 54, 66, 72, 97, 100}

Extrapolando, então, para a situação da associação Triclosan-Gantrez-Zinco (dentifrício B) testada nesta pesquisa, poderia ser suposto que o Gantrez, quando associado ao zinco e ao triclosan, estaria teoricamente aumentando a efetividade deste dentifrício pelo aumento da retenção de triclosan, o qual teria também a contribuição do sinergismo com o zinco. Isto poderia explicar os baixos índices de placa (IP), gengival (IG) e de sangramento (IS) que esta associação apresentou.

Com relação ao aspecto dose-resposta, os estudos sugerem uma atividade não linear da saturação de agentes antimicrobianos como o triclosan e o zinco com a sua atividade biológica (**GILBERT e colab.**³³, 1987). O aumento da dose, *per sí*, não parecia ser a chave para melhorar sua efetividade clínica. **SAXTON e colab.**⁷⁷ (1987) afirmaram que um dentifício contendo 0,5% de triclosan e 1% de zinco reduzia em até 50% a formação da placa supragengival. Nesta pesquisa, os três dentifícios múltipla ação testados (B, C, D) apresentavam uma concentração de 0,3% de triclosan, bem como de 0,75% de zinco para o dentifício D, estando de acordo com o trabalho de **CREETH e colab.**¹⁷ (1993).

As alterações microbiológicas advindas da utilização por longos períodos de tempo das associações entre Triclosan-Gantrez-Zinco presentes em dentifícios, têm sido descritas na literatura como não preocupantes. Ao contrário, foi notada uma redução da microbiota oportunista e possivelmente patogênica^{27,43,45,97,100}, tendo alguns trabalhos constatado o favorecimento do crescimento de uma flora bacteriana compatível com a saúde dos tecidos dental e gengival.^{38,91,92,100}

Nesta pesquisa, os baixos valores apresentados no *DIA 21* pelos IG e IS das associações Triclosan-Gantrez-Zinco (dentifício B) de 0,82 e 0,39; Triclosan-Gantrez (dentifício C) de 1,34 e 0,60; e Triclosan-Zinco (dentifício D) de 1,27 e 0,55 respectivamente, também sugeriram um possível efeito anti-inflamatório do triclosan, já destacado na literatura, onde vários trabalhos^{10, 11, 29, 47, 48, 54, 64, 80} demonstraram que este agente químico poderia não só agir como um antimicrobiano de amplo espectro, mas também estaria diretamente implicado no processo inflamatório, devido a sua ação na redução da formação

de importantes mediadores da inflamação como as prostaglandinas. Porém, enquanto outros trabalhos clínicos e laboratoriais não confirmem este efeito antiinflamatório do triclosan nos tecidos gengivais, a implicação clínica destes achados deve ser interpretada com cautela.

Atualmente, as pesquisas tendem à procura de novos sistemas de liberação e retenção do triclosan na cavidade bucal, como o trabalho de **RÖLLA e colab.**⁷³ (1993), onde se pondera a adição do silicone em dentifrícios, ou de novas formas químicas de utilização do próprio Triclosan (**GREENMAN & NELSON**³⁴, 1996), buscando o aumento de sua biodisponibilidade e real ação prolongada no controle da placa dental bacteriana e da gengivite marginal.

Na realidade, o hábito da escovação com dentifrícios é no Brasil, e em muitos países, uma questão cultural. A incorporação de agentes químicos antiplaca-antigengivite, que ofereçam uma segurança farmacológica e poucos efeitos colaterais, tem sido apreciada no auxílio ao controle mecânico da placa dental, pois sabe-se que este requer dos indivíduos uma destreza manual e uma motivação satisfatórios nem sempre alcançados. Tal fato poderia, então, justificar a indicação do uso de dentifrícios múltipla ação comprovadamente eficientes, pela população em geral, mas especialmente para os que mostrassem dificuldades em manter um padrão de higiene bucal compatível com a saúde dos tecidos bucais.⁷⁷

Finalmente, este estudo experimental representa uma evolução no controle químico da placa dental bacteriana supragengival e da gengivite marginal, através da associação "Triclosan-Gantrez-Zinco" que, quando num único dentifrício, poderia auxiliar aos que incorporassem o seu uso à higiene bucal diária.

Mais estudos como o presente opúsculo são necessários para se estabelecer a utilidade desta associação, de uma forma preventiva e terapêutica, aplicada em níveis populacionais de promoção de saúde, bem como o desenvolvimento de outras associações que promovam avanços no aumento da retenção do Triclosan na cavidade bucal, para que este agente químico possa então apresentar sua total efetividade traduzida no controle da placa dental bacteriana e da gengivite marginal.

CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

A avaliação do efeito das associações "Triclosan-Gantrez-Zinco" (B), "Triclosan-Gantrez" (C) e "Triclosan-Zinco" (D) presentes em dentifrícios múltipla ação brasileiros, através do modelo da gengivite experimental em regiões parciais da boca, permite afirmar:

1-) A associação **Triclosan-Gantrez-Zinco** (dentifrício **B**), apresentou a menor média nos IP, IG e IS, e esta média diferiu significativamente dos demais dentifrícios ($p < 0,05$), demonstrando ser a mais eficiente não só no controle da formação da placa dental bacteriana, mas também da gengivite experimental.

2-) Os dentifrícios C (Triclosan-Gantrez) e D (Triclosan-Zinco) desta pesquisa reduziram similarmente os IP, IG e IS, porém estes valores não diferiram do placebo (dentifrício A),

ANEXOS

ANEXO A1. Modelo de Ficha Anamnésica usada na seleção da amostra de voluntários.

PERIODONTIA

ANAMNESE INDIVIDUAL

NOME: _____

ENDEREÇO: _____

TELEFONE: (____) _____

DATA NASCIMENTO: ____ / ____ / ____ IDADE: _____

ESTADO CIVIL: _____

PERÍODO LETIVO: _____ IDENTIFICAÇÃO: _____

1- Você é portador de alguma alteração sistêmica? *sim*() *não*()

Qual (is) ? _____

2- Está em tratamento médico ? *sim*() *não*()

3- Faz uso de algum medicamento ? *sim*() *não*()

Qual (is) ? _____

4- É alérgico à algum medicamento ? *sim*() *não*()

Qual (is) ? _____

5- É fumante ? *sim*() *não*()

6- Está grávida ? *sim*() *não*()

7- Você usa aparelho ortodôntico ? *sim*() *não*() *fixo*() *móvel*()

8- Qual dentifrício você está usando ? _____

9- Faz uso de bochechos? *sim*() *não*()

Qual (is) substância(s) ? _____

10- Quantas vezes escova seus dentes por dia? 1x() 2x() 3x() +3x()

11- Faz uso de fio/fita dental? *sim*() *não*() *Frequência*: 1x() 2x() 3x() +3x()

ANEXO A2. Modelo do termo de consentimento ético para pesquisa em humanos.

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA TRATAMENTO E PESQUISA

Por esse instrumento particular declaro, para efeitos éticos e legais, que eu (nome) _____, (nacionalidade) _____, (profissão) _____, portador(a) do R.G. _____ C.I.C. _____, residente e domiciliado(a) à Rua _____, na cidade de _____, Estado _____, concordo com absoluta consciência dos procedimentos a que vou me submeter para a realização da fase experimental da tese de Mestrado do curso de Clínica Odontológica - área de Periodontia, nos termos abaixo relacionados:

1) Esclareço que recebi todas as informações sobre minha participação nesse experimento, possuindo plena liberdade para me abster em participar da referida pesquisa a qualquer momento;

2) Esclareço também, que fui amplamente informado por um profissional que não está envolvido na presente pesquisa , sobre os possíveis benefícios e riscos aos quais estou me submetendo durante este experimento, tomando conhecimento de que o meu consentimento não exime a responsabilidade do profissional que está executando esta pesquisa;

3) Todas essas normas estão de acordo com o Código de ética Profissional Odontológico, segundo a resolução C.F.O. 179/93, e com a declaração de Helsinque II.

Por estar de pleno acordo com o teor do presente termo, assino abaixo o mesmo.

Piracicaba, ____ de _____ de 1996.

Assinatura do Paciente

Assinatura do Pesquisador

Assinatura do profissional que
efetuou o esclarecimento ao paciente

ANEXO A3. Modelo de Ficha Clínica Periodontal usada para o levantamento de dados.

PERIODONTIA

IDENT.: _____
 ETAPA: _____ DENTIFRÍCIO: _____
 DATA: _____ DIA: _____

FICHA CLÍNICA - ÁREA TESTE

DENTE		47	46	45	44	43	MÉDIA
BOLSA D	V						
	M						
	L						
RETR.							
MOBILIDADE							

		ÍNDICE PLACA - IP					
		47	46	45	44	43	MÉDIA
DV	V						
MV	M						
DL	L						
ML	M						

		ÍNDICE GENGIVAL - IG					
		47	46	45	44	43	MÉDIA
DV	V						
MV	M						
DL	L						
ML	M						

		ÍNDICE SANGRAMENTO - IS					
		47	46	45	44	43	MÉDIA
D	V						
M	M						
L	L						
M	M						

ANEXO A4. Modelo da listagem de instruções escritas fornecidas aos voluntários.

INSTRUÇÕES PARA O USO DO DENTIFRÍCIO EXPERIMENTAL

(período de 21 dias)

- 1- Use o dentifrício após o café da manhã, no almoço e antes de dormir (3 X DIA);
- 2- Aplique o dentifrício na moldeira, numa linha única que a preencha;
- 3- Coloque a moldeira protegendo os dentes teste, pressionando-a até encaixar;
- 4- Coloque dentifrício na escova e escove os outros dentes normalmente;
- 5- Enxagüe a boca com água corrente;
- 6- Não coma nada por 2 horas.

Atenção: Não use outro dentifrício ou qualquer tipo de enxaguatório bucal durante o experimento.

Atenção: Não faça limpeza interproximal na região teste.

Atenção: No caso de antibióticos, avise-nos da sua utilização durante a pesquisa.

OBS: É **IMPRESINDÍVEL** SEU COMPARECIMENTO NO DEPARTAMENTO DE PERIODONTIA DA FOP, NO DIA ___ E NO DIA ___, ÀS ___ HORAS.

O TUBO DE DENTIFRÍCIO VAZIO E A ESCOVA DENTAL DEVERÃO SER DEVOLVIDOS NO FINAL DA PESQUISA.

APÊNDICE

APÊNDICE 1- Valores do Índice de Placa, Gengival e de Sangramento Gengival dos períodos 1, 2, 3 e 4, no DIA 0.

Dentifício	Período 1				Período 2				Período 3				Período 4			
	voluntário	IP	IG	IS	voluntário	IP	IG	IS	voluntário	IP	IG	IS	voluntário	IP	IG	IS
	1	0,083	0,291	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	0,416	0,166	0	7	0,083	0	0	19	0	0,542	0,313	13	0,250	0,125	0,063
	3	0,333	0,416	0,063	8	0,208	0,417	0,250	20	0,667	0,583	0,313	14	0,708	0,292	0,063
A	4	0,250	0,375	0,250	9	0,167	0,208	0,063	21	0,125	0,333	0,167	15	0,708	0,250	0,625
	5	0,125	0,333	0,188	10	0,458	0,208	0,125	22	0,667	0,625	0,375	16	0,917	0,500	0,188
	6	0,083	0,583	0,313	11	0,167	0	0	23	0,417	0,708	0,375	17	0,083	0,25	0,188
	25	0,917	0,167	0,063	12	0,250	0,667	0,438	24	0,125	0,333	0,188	18	0,708	0,333	0,125
	média	0,315	0,333	0,063	média	0,222	0,334	0,219	média	0,334	0,438	0,251	média	0,562	0,229	0,094
	-	-	-	-	1	0,458	0,333	0,188	-	-	-	-	-	-	-	-
	7	0,042	0,083	0	2	0,208	0,292	0,063	13	0,417	0,333	0,250	19	0,458	0,417	0,125
	8	0,042	0,292	0,125	3	0,292	0,167	0,063	14	0,250	0,333	0,250	20	0,792	1	0,625
B	9	0,833	0,167	0	4	0,375	0,25	0,188	15	0,083	0,417	0,250	21	0,667	0,333	0,188
	10	0,333	0,333	0,250	5	0,125	0,292	0,125	16	0,667	0,500	0,375	22	1,25	0,542	0,250
	11	0,042	0,083	0,063	6	0,083	0,250	0,188	17	0,125	0,583	0,438	23	0,375	0,292	0,063
	12	0,333	0,708	0,438	25	0,333	0	0	18	0	0,5	0,25	24	0,417	0,333	0,25
	média	0,271	0,396	0,219	média	0,267	0,146	0,032	média	0,257	0,4165	0,25	média	0,660	0,375	0,188
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,667	0,208	0,063
	13	0,083	0,208	0,125	19	0	0,167	0,125	7	0,208	0,125	0,063	2	0,375	0,292	0,063
	14	0,083	0,083	0	20	0,500	0,417	0,313	8	0	0,542	0,250	3	0,583	0,500	0,188
	15	0,208	0,167	0	21	0,088	0,583	0,375	9	0,333	0,250	0,125	4	0,458	0,375	0,313
C	16	0,250	0,083	0	22	1,208	0,583	0,313	10	0,333	0,167	0,063	5	0,417	0,125	0,063
	17	0,208	0,417	0,25	23	0,042	0,208	0,125	11	0,292	0,500	0,250	6	0,500	0,625	0,250
	18	0,458	0,417	0,25	24	0,167	0,500	0,313	12	0,583	0,917	0,563	25	0,417	0,333	0,188
	média	0,215	0,313	0,188	média	0,334	0,334	0,219	média	0,292	0,521	0,313	média	0,488	0,313	0,126
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0,167	0,250	0,188	-	-	-	-
	19	0,292	0,250	0,125	13	0,125	0,417	0,250	2	0,333	0,458	0,250	7	0,083	0,125	0
	20	0,333	0,708	0,500	14	0	0,250	0,188	3	0	0,417	0,250	8	0,875	0,625	0,375
D	21	0,250	0,583	0,313	15	0,292	0,500	0,375	4	0,167	0,500	0,313	9	0,583	0	0
	22	0,042	0	0	16	0,75	0,583	0,438	5	0	0,375	0,188	10	0,417	0,458	0,250
	23	0,167	0,125	0	17	0	0,250	0,125	6	0,123	0,083	0,063	11	0,417	0,25	0,125
	24	0,125	0,500	0,375	18	0,167	0,333	0,250	25	0,417	0,208	0	12	0,500	0,875	0,500
	média	0,202	0,375	0,250	média	0,222	0,375	0,250	média	0,172	0,333	0,125	média	0,479	0,500	0,250

APÊNDICE 2- Valores do Índice de Placa, Gengival e de Sangramento Gengival dos períodos 1, 2, 3 e 4, no DIA 21.

Dentifício	Período 1				Período 2				Período 3				Período 4			
	voluntário	IP	IG	IS												
	1	1,708	1,625	0,750												
	2	1,875	1,250	0,313	7	0,833	0,708	0,375	19	1,542	1,125	0,375	13	1,375	1,417	0,75
	3	1,625	1,458	0,563	8	1,458	1,208	0,563	20	1,917	1,417	0,625	14	1,625	1,375	0,563
A	4	1,875	0,667	0,313	9	1,750	1,500	0,875	21	1,833	1,708	0,875	15	1,583	1,333	0,438
	5	0,292	1,625	0,688	10	0,958	0,708	0,25	22	2,083	1,625	0,625	16	1,833	1,833	0,938
	6	0,875	1,583	0,813	11	1,458	0,833	0,25	23	1,125	1	0,313	17	2	1,417	0,625
	25	1,833	1,583	0,625	12	1,708	1,167	0,563	24	1,458	1,042	0,438	18	1,708	0,708	0,438
	média	1,396	1,361	0,553	média	1,361	1,021	0,479	média	1,660	1,320	0,542	média	1,687	1,347	0,625
					1	1	1,333	0,813								
	7	0,583	0,500	0,313	2	0,958	1	0,688	13	0,500	0,667	0,250	19	1,208	0,125	0,063
	8	1,458	0,667	0,125	3	1,125	1	0,438	14	0,667	0,458	0,188	20	1,333	0,833	0,5
B	9	1,250	0,417	0,188	4	0,917	0,958	0,375	15	0,917	0,833	0,313	21	1,125	0,458	0,25
	10	0,917	1,083	0,500	5	0,667	0,875	0,313	16	1,417	0,875	0,438	22	1,25	1,375	0,563
	11	0,958	1,208	0,500	6	0,583	0,958	0,438	17	1,250	0,958	0,500	23	1,333	1,208	0,750
	12	1,750	1,333	0,688	25	1,375	0,542	0,063	18	1,458	0,417	0,250	24	1,250	0,500	0,188
	média	1,153	0,868	0,386	média	0,938	0,889	0,386	média	1,035	0,701	0,323	média	1,250	0,750	0,386
													1	1,583	1,083	0,313
	13	1,958	1,875	0,938	19	0,917	0,958	0,375	7	0,708	1,083	0,500	2	2,208	1,292	0,438
	14	1,167	1,792	0,813	20	1,042	1,75	0,813	8	1,583	1,083	0,813	3	1,25	1,417	0,563
	15	1,625	1,792	0,813	21	1,750	1,125	0,438	9	1,583	1,042	0,250	4	1,25	0,583	0,313
C	16	1,542	1,333	0,500	22	1,500	1,666	0,875	10	1,250	0,708	0,250	5	1,375	1,417	0,563
	17	1,208	1,958	1	23	2,125	1,417	0,75	11	1,250	1,250	0,625	6	1,708	1,792	0,875
	18	1,375	1,792	0,875	24	0,833	1,125	0,438	12	2,208	1,458	0,563	25	2,042	0,667	0,250
	média	1,479	1,757	0,823	média	1,361	1,340	0,615	média	1,430	1,104	0,500	média	1,639	1,195	0,500
									1	1,417	1,500	0,625				
	19	1,083	1,625	0,750	13	1,042	1,833	0,875	2	1,667	1	0,5	7	1	0,917	0,438
	20	1,750	1,833	0,875	14	0,667	1,458	0,688	3	1,292	1,208	0,563	8	1,958	1,250	0,563
D	21	1,792	1,708	0,813	15	1,250	1,125	0,438	4	1,208	0,958	0,438	9	1,958	1,042	0,125
	22	1,042	1,333	0,500	16	1,542	1,417	0,688	5	0,417	0,792	0,375	10	1,667	1,125	0,250
	23	1,792	1,500	0,625	17	1	1	0,500	6	1,417	1,042	0,438	11	1,125	1,417	0,625
	24	1,250	1,792	0,813	18	1,125	0,875	0,313	25	1,125	0,500	0,125	12	1,833	1,583	0,688
	média	1,452	1,632	0,729	média	1,104	1,285	0,584	média	1,188	0,917	0,407	média	1,590	1,222	0,448

SUMMARY

SUMMARY

The purpose of this study was to compare the antiplaque and antigingivitis activity of three commercially available Brazilian dentifrices containing Triclosan with that of a placebo dentifrice without Triclosan. A double blind, cross over clinical study was conducted on 25 dental students during a 21-day period without toothbrushing, by a partial mouth experimental model. Subjects were stratified by their whole mouth baseline plaque (PI), gingivitis (GI) and bleeding (BI) index scores, and then randomly assigned to one of four dentifrices using groups. Undiluted test or placebo dentifrices were applied to the experimental teeth via toothshield. The incremental changes from baseline were subjected to statistical analysis using the standard two-sample Student *t*-test ($p < 0,05$), according to the "Cross Over" design. The results showed that at the day 21, Triclosan-Gantrez, Triclosan-Zn, and Placebo dentifrices did not provide statistically significant differences among their PI, GI and BI. However, Triclosan-Gantrez-Zn dentifrice was statistically different from the others, offering the lowest scores. It was concluded that the Triclosan-Gantrez-Zn dentifrice offered the best clinical results on providing the higher reduction of in either supragingival plaque accumulation and experimental gingivitis development ($p < 0,05$), supporting the use of this association in Triclosan dentifrices to enhance their antiplaque and antigingivitis effects.

KEY WORDS: Triclosan, experimental gingivitis, plaque, dentifrices.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

1. ADDY, M.; RICHARDS, J.; WILLIAMS, G. Effect of a zinc citrate mouthwash on dental plaque and salivary bacteria. *J. clin. Periodont., Copenhagen*, 7(4): 309-15, Aug. 1980.
2. _____; JENKINS, S.; NEWCOMBE, R. The effect of Triclosan, stannous fluoride and chlorhexidine products on: (I) Plaque regrowth over a 4-day period. *J. clin. Periodont., Copenhagen*, 17(10): 693-97. Nov. 1990.
3. _____; _____; _____. Studies on the effect of toothpaste rinses on plaque regrowth. (I). Influence of surfactants on chlorhexidine efficacy. *J. clin. Periodont., Copenhagen*, 16(6): 380-4. July 1989.
4. _____; MORAN, J.; WADE, W. Chemical plaque control in the prevention of gingivitis and periodontitis. In: *Proceedings of the 1st European Workshop in Periodontology*. p. 253, Quintessence, London, 1994.
5. AFFLITTO, J.; FAKHRY-SMITH, S.; GAFFAR, A. Salivary and plaque triclosan levels after brushing with a 0.3% triclosan/copolymer/NaF dentifrice. *Am. J. Dent., San Antonio*, 2 (Spec): 207-10. Sep. 1989.

* De acordo com a NB-66, de 1978, da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

Abreviatura dos periódicos de conformidade com o "World List of Scientific Periodicals".

6. AINAMO, J. & BAY, I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int. dent. J., Guildford*, 25(4): 229-35, Dec. 1975.
7. _____. *et al.* Development of the World Health Organization (WHO) Community Periodontal Index of Treatment Needs. *Int. dent. J., San Antonio*, 32(3): 281- 291, Sept. 1982.
8. BAELUM, V.; FEJERSKOV, O.; KARRING, T. Oral higiene, gingivitis, and periodontal breakdown in adult Tanzanians. *J. periodont., Copenhagen*, 21(3): 221-232. May 1986.
9. _____.; _____.; MANJI, F. Periodontal diseases in adult Kenyans. *J. clin. Periodont., Copenhagen*, 15:(7) 445-452. Aug 1988.
10. BARKVOLL, P. & RÖLLA, G. Triclosan protects the skin against dermatitis caused by sodium lauryl sulphate exposure. *J. clin. Periodont., Copenhagen*, 21(10): 717-719, Nov. 1994.
11. _____. & _____. Triclosan reduces the clinical symptoms of the allergic patch test reaction elicited with 1% nickel sulfate in sensitive patients. *J. clin. Periodont., Copenhagen*, 22(6): 485-87, June 1995.
12. BINNEY, A. *et al.* The effect of a commercially available triclosan-containing toothpaste compared to a sodim-fluoride-containing toothpaste and a chlorhexidine rinse on 4-day plaque regrowth. *J. clin. Periodont., Copenhagen*, 22(11): 830-834, Nov. 1995.
13. BLACK, J.G.; HOWES, D.; RUTHERFORD, T. Percutaneous absorption and metabolism of Irgasan DP 300. *Toxicology, Limerick*, 3(1): 33-47. Jan. 1975.

14. BOSMAN, C.W. & POWELL, R.N. The reversal of localized experimental gingivitis. A comparison between mechanical toothbrushing procedures and a 0.2% chlorhexidine mouthrinse. *J. clin. Periodont., Copenhagen*, 4(3) : 161-172, Aug. 1977.
15. BRADSHAW, D.J. *et al.* The effects of triclosan and zinc citrate, alone and in combination, on a community of oral bacteria grown in vitro. *J. dent. Res., Washington*, 72 (1): 25-30, Jan. 1993.
16. CIBA GEIGY. Triclosan. *bulletin* No. 2501. 1972. *apud*: SAXTON, C.A. The effects of a dentifrice containing zinc citrate and 2,4,4'-trichloro-2'-hidroxidifenil ether. *J. periodont.*, 57(9): 555- 561. 1986.
17. CREETH, J.E. *et al.* Oral delivery and clearance of antiplaque agents from triclosan-containing dentifrices. *Int. dent. J.*, Guildford, 43: 387-397. Aug. 1993. [Supplement, 1]
18. CURY, J.A. *et al.* Análise de dentifrícios fluoretados. Concentração e formas químicas de fluoretos encontrados em produtos brasileiros. *Revta. Ass. paul. Cirurg. Dent., São Paulo*, 33 (2): 142-7. mar/abr. 1981.
19. CURY, J.A. Avaliação de um gel dentifrício contendo xilitol e flúor. *Revta. bras. Odont., Rio de Janeiro*, 46 (4): 36-40, jul/ago. 1987.
20. _____. Dentifrícios Fluoretados Brasileiros. *Revta. gaúcha Odont., Porto Alegre*, 37 (2): 139-142. mar/abr. 1989.
21. CURY, J.A. Controle Químico da Placa Dental. In: *PROMOÇÃO DE SAÚDE BUCAL DA ABOPREV*. São Paulo, Artes Médicas, 1997. p. 131-140.

22. DENEPI TIYA, J.L. *et al.* Effect upon plaque formation and gingivitis of a triclosan/copolymer/fluoride dentifrice: a 6-month clinical study. *Am. J. Dent., San Antonio*, 5(6): 307-11. Dec, 1992.
23. DeSALVA, S.J.; KONG, B.M.; LIN, Y.J. Triclosan: a safety profile. *Am. J. Dent., San Antonio*, 2 : 185-96, 1989. [special issue]
24. EMBERY, G. & RÖLLA, G. The significance of toothpaste in oral hygiene. *In: CLINICAL AND BIOLOGICAL ASPECTS OF DENTIFRICES.* New York, Oxford Univ. Press, 1992. p. 9 -12.
25. FISCHMANN, S.L. *et al.* The inhibition of plaque in humans by two experimental oral rinses. *J. periodont., Copenhagen*, 44(2):100 -2, Feb. 1975.
26. FURIA, J.E. & SCHENKEL, A.G. Broad spectrum bacteriostat. *Chem Spec, New York*, 44: 47-122. 1968. *apud*: SAXTON, C.A. The effects of a dentifrice containing zinc citrate and 2,4,4'-trichloro-2'-hidroxidifenil ether. *J. periodont., 57(9): 555- 561.* 1986.
27. GAFFAR, A. *et al.* Antiplaque effects of dentifrices containing triclosan / copolymer / NaF system versus triclosan dentifrices without the copolymer. *Am. J. Dent., San Antonio*, 3: S7-S14, 1990. [Special issue]
28. _____ *et al.* Recent advances in plaque, gingivitis, tartar and caries prevention technology. *Int. dent. J., Guildford*, 44: 63-70. Feb, 1994. [Special issue]

29. GAFFAR, A. *et al.* The effect of triclosan on mediators of gingival inflammation. *J. clin. Periodont., Copenhagen*, 22(6): 480-484, Jun. 1995.
30. GARCIA-GODOY, F. *et al.* Effect of a triclosan / copolymer / fluoride dentifrice on plaque formation and gingivitis: A 7-month clinical study. *Am. J. Dent., San Antonio*, 3 : S15-S26, Sep., 1990. [Special issue]
31. GENCO, R.J. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J. periodont., Copenhagen*, 67(10): 1041-1049. 1996.
32. GILBERT, R.J. The oral clearance of zinc and triclosan after delivery from a dentifrice. *J. Pharm. Pharmac., London* , 39: 480-83. Nov, 1987.
33. _____; FRASER, S.B.; van der OUDERAA. Oral disposition of triclosan (2,4,4'- trichloroo-2'-hydroxydiphenil ether) delivered from a dentifrice. *Caries Res, Basel*, 21(1): 29-36. 1987.
34. GREENMAN, J. & NELSON, D.G.A. Hydrolysis of Triclosan Monophosphate by Dental Plaque and Selected Species of Oral Micro-organisms. *J. dent. Res., Washington*, 75(8): 1578-1584. Aug. 1996.
35. HAFFAJEE, A.D.; *et al.* Clinical, microbiological and immunological features of subjects with destructive periodontal diseases. *J. clin Periodont., Copenhagen*, 15(4): 240-246. April. 1988.

36. HARRAP, G.J.; BEST, J.S.; SAXTON, C.A. Human oral retention of zinc from mouthwashes containing zinc salts and its relevance to dental plaque control. *Archs oral Biol., Oxford*, 29(2): 87-91. 1984.
37. _____; SAXTON, C.A.; BEST, J.S. Inhibition of plaque growth by zinc salts. *J periodont., Copenhagen*, 18(6): 634-42, nov. 1984.
38. HAWLEY, G.M.; et al. A 30-month study investigating the effect of adding triclosan/copolymer to a fluoride dentifrice. *Caries Res., Basel*, 29(3): 163-167. 1995.
39. HUGOSON, A. & RYLANDER, H.; Longitudinal study of periodontal status in individuals aged 15 years in 1973 and 20 years in 1978 in jonkoping, Sweden. *Community Dent. oral Epidemiol., Copenhagen*, 10(1):37-42, Feb. 1982.
40. HULL, P.S. Chemical inhibition of plaque. *J clin Periodont., Copenhagen*, 7(6): 431-442, dec. 1980.
41. JENKINS, S.; ADDY, M.; NEWCOMBE, R. Studies on the effect of toothpaste rinses on plaque regrowth. (II). Triclosan with and without zinc citrate formulations. *J clin Periodont., Copenhagen*, 16(6): 385-7. July, 1989.
42. _____; _____; _____. The effects of 0.5% chlorhexidine and 0.2% triclosan containing toothpastes on salivary bacterial counts. *J clin Periodont., Copenhagen*, 17(2): 85-9. Feb.1990.
43. _____; _____; _____. Toothpastes containing 0.3% and 0.5% triclosan.(I). Effects on 4-day plaque regrowth. *Am. J. Dent., San Antonio*, 2 (Spec): 211-4, sep. 1989.

44. JOHNSON, N.W. Hygiene and health: the value of antiplaque agents in promoting oral health. *Int. dent. J., Guilford, 43(4 Suppl 1)*: 375-86, Aug. 1993.
45. 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 Periodont., Copenhagen, 17(8)*: 570-574, sep. 1990.
46. KANCHANAKAMOL, U. et al. Reduction of plaque formation and gingivitis by a dentifrice containing triclosan and copolymer. *J. periodont., Chicago, 66(2)*: 109-112, Feb.1995.
47. KJAERHEIM, V.; et al. Triclosan inhibits histamine-induced inflammation in human skin. *J. clin. Periodont., Copenhagen, 22(6)*: 423-426, Jun. 1995.
48. _____; et al. Effects of triclosan on the rat phrenic nerve-diaphragm preparation. *J. clin. Periodont., Copenhagen, 22(6)*: 488-493, Jun. 1995.
49. KORNMAN, K.S. Antimicrobial agents. In: *Status of the science of dental plaque control measures and oral hygiene practices.*, National Institute of Dental Research Workshop, Bethesda. 1985. p. 150-194
50. _____. The role of supragingival plaque in the prevention and treatment of periodontal diseases. *J. periodont. Res., Copenhagen, 16(suppl)*:5-22. 1986.

51. LINDHE, J. Triclosan/Copolymer/Fluoride dentifrices: A new technology for the prevention of plaque, calculus, gingivitis and caries. *Am. J. Dent., San Antonio*, 3 (special issue): S3-S4, sep. 1990.
52. LINDHE, J. & KOCH, G. The effect of supervised oral hygiene on the gingivae of children. *J. periodont. , Copenhagen*, 2(3): 215-220. 1967.
53. _____; HAMP, S.E.; LÖE, H. Plaque induced periodontal disease in beagle dogs. *J. periodont., Copenhagen*, 10(5): 243-255, nov. 1975.
54. _____; et al. The effect of a triclosan-containing dentifrice on stabilished plaque and gingivitis. *J. clin. Periodont., Copenhagen*, 20(5): 327-334, may. 1993.
55. LÖE, H. The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index systems. *J. Periodont., Chicago*, 38(6): 610-616, nov/dec. 1967.
56. LÖE, H. & SILNESS, J. Periodontal disease in pregnancy.I. Prevalence and Severity. *Acta odont. scand., Oslo*, 21 : 533-551, 1967.
57. LÖE, H. ;THEILADE, E. & JENSEN,S.E. Experimental gingivitis in man. *J. periodont., Chicago*, 36 :177-187. 1965.
58. LOESCHE, W.J. Chemotherapy of dental plaque infections. *Oral. Sci. Rev., Kobenhavn*, 9: 65-107. 1976.
59. MANKODI, S.; et al. Clinical effect of a triclosan-containing dentifrice on plaque and gingivitis: a six-month study. *Clin. Prev. Dent., Waco Tx*, 14(6): 4-10. Nov-Dec, 1992.

60. MARSH, P.D. Dentifrices containing new agents for the control of plaque and gingivitis: microbiological aspects. *J. clin. Periodont., Copenhagen*, 18(6): 462-7. July, 1991.
61. _____. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv. Dent. Res.*, 8: 263-271. 1994.
62. MASSLER, M.; et al. Gingivitis in young adult males. *J. periodont., Chicago*, 28: 111-124. 1957.
63. MEINCKE, B.E. KRANZ, R.G.; LINCH, D.L. Effect of Irgazan on bacterial growth and adsorption into cell wall. *Microbios., Cambridge*, 28(113-114) : 133-147. 1980.
64. MODÉER, T.; BEGTSSON, A.; RÖLLA, F. Triclosan reduces prostaglandin biosynthesis in human gingival fibroblasts challenged with interleukin-1 in vitro. *J. clin. Periodont., Copenhagen*, 23(10): 927-933. 1996.
65. MUHLEMANN, H.R. Chlorhexidine, vantocil, fluorophene and antimycotic agents in an animal caries test. *Helv. odontol. Acta, Zurich*, 17(2): 99-103, oct. 1973.
66. 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., Guildford*, 44(1 Suppl 1):75-81. Feb, 1994.
67. PILOT, T.; et al. Periodontal conditions in adults, 3544 years of age: an overview of CPITN data in the WHO Global Data Bank. *Community Dent. oral Epidemiol., Copenhagen*, 14(6): 310-2, Dec. 1986.

68. PILOT, T; et al. Periodontal conditions in adolescents, 15-19 years of age: an overview of CPITN data in the WHO Global Data Bank. *Community Dent. oral Epidemiol.*, 15(6): 336-8, Dec. 1987.
69. POSITION PAPER. *J. periodont.*, Chicago, 67(9): 935-942. Sep. 1996.
70. PUTT, M.S.; et al. Validation of a 21-day, partial-mouth gingivitis model for evaluating chemotherapeutic dentifrices. *J. periodont.*, Copenhagen, 28(4) : 301-307, July. 1993.
71. REGOS, J. & HITZ, H.R. Investigation of mode of action of triclosan, a broad spectrum antimicrobial agent. *Apud: SCREIE, A. A. Modes of action of currently known chemical antiplaque agents other than chlorhexidine. J. dent. Res., Washington, 68 : 1609-1616. 1989.*
72. RENVERT, S. & BIRKHED, D. Comparison between 3 triclosan dentifrices on plaque, gingivitis and salivary microflora. *J. clin. Periodont.*, Copenhagen, 22(1) : 63-70, Jan. 1995.
73. RÖLLA, G.; GAARE, D.; ELLINGSEN, J.E. Experiments with a toothpaste containing polydimethylsiloxan / triclosan. *Scand. J. dent. Res., Copenhagen, 101(3): 130-132, Jun. 1993.*
74. SATHLER, L.W.L. & FISCHER, R.G. O efeito antiplaca do Triclosan contido em dentifícios. *Periodontia, Fortaleza, 5 (3) : 267-272. Jan/Jun, 1996.*
75. SAXTON, C.A.; HARRAP, G.J.; LLOYD, A.M. The effect of dentifrices containing zinc citrate on plaque growth and oral zinc levels. *J. clin. Periodont.*, Copenhagen, 13(4): 301-306, apr. 1986.

76. SAXTON, C.A. The effects of a dentifrice containing zinc citrate and 2,4,4'trichloro-2'- hidroxidiphenil ether. *J. periodont., Chicago, 57(9):* 555- 561, sep. 1986.
77. _____; LANE, R.M.; Van der Ouderaa, F. The effects of a dentifrice containing a zinc salt and a non-cationic antimicrobial agent on plaque and gingivitis. *J. clin. Periodont., Copenhagen, 14(3):* 144-48, mar. 1987.
78. _____; SVATUN, B.; LLOYD, A.M. Antiplaque effects and mode of action of a combination of zinc citrate and a nonionic antimicrobial agent. *Scand. J. dent. Res., Copenhagen, 96(3):* 212-7. Jun, 1988.
79. SAXTON, C.A.; van der Ouderaa, F.J.G. The effect of a dentifrice containing zinc citrate and triclosan on developing gingivitis. *J. periodont., Copenhagen, 24(1):* 75-80, Jan. 1989.
80. SAXTON, C.A.; HUNTINGTON, E.; CUMMINS, D. The effect of dentifrices containing Triclosan on the development of gingivitis in a 21-day experimental gingivitis study. *Int. dent. J., Guildford, 43* (4 Suppl 1): 423-9. Aug, 1993.
81. SCHIFF, T.; et al. effect of two fluoride dentifrices containing triclosan and a copolymer on calculus formation. *Am. J. Dent., San Antonio, 3* (special issue): S43-S45, sep. 1990.
82. SCHIMID, M.L.; SCHAIT, A.; MÜHLEMANN, N.R. Effect of a zinc chloride mouthrinse on calculus deposits formed on foils. *Helv. odont. Acta, Zurich, 11:* 22. 1974.

83. SHEIHAM, A. Promoting periodontal health-effective programmes of education and promotion. *Int. dent. J., Guildford*, 33(2): 182, jun.1983.
84. SILNESS, J. & LÖE, H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta odont. Scand., Oslo*, 22 : 121-135, 1964.
85. STEPHEN, K.W.; et al. Control of gingivitis and calculus by a dentifrice containing a zinc salt and triclosan. *J. periodont., Chicago*, 61(11): 674-9. Nov. 1990.
86. 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. dent. Res., Copenhagen*, 98(4): 301-304, may. 1990.
87. _____; et al. One-year study of the efficacy of a dentifrice containing zinc citrate and triclosan to maintain gingival health. *Scand. J. dent. Res., Copenhagen*, 97(3): 242-6. June, 1989.
88. _____; et al. The influence of a dentifrice containing a zinc salt and a nonionic antimicrobial agent on the maintenance of gingival health. *J. clin. Periodont., Copenhagen*, 14(8): 457-461, sep. 1987.
89. _____; et al. The effects of a silica dentifrice containing Triclosan and zinc citrate on supragingival plaque and calculus formation and the control of gingivitis. *Int. dent. J., Guildford*, 43 (4 Suppl 1): 431-9, Aug. 1993.

90. SVATUN, B.; et al. The effects of three silica dentifrices containing Triclosan on supragingival plaque and calculus formation and gingivitis. *Int. dent. J., Guildford*, 43 (4 Suppl 1): 441-52, Aug. 1993.
91. TAHMASSEBI, J.; DUGGAL, M.S.; CURZON, M.E.J. Effect of a calcium carbonate-based toothpaste with 0.3% triclosan on pH changes in dental plaque in vivo. *Caries Res., Basel*, 28(4): 272-276. 1994.
92. TEN CATE, J.M. The caries preventive effect of a fluoride dentifrice containing Triclosan and zinc citrate, a compilation of in vitro and in situ studies. *Int. dent. J., Guildford*, 43(4 Suppl 1): 407-13. Aug. 1993.
93. THE ORAL CARE REPORT. 1996. p. 3-6.
94. THEILADE, E. The Experimental Gingivitis Studies: The Microbiological Perspective. *J. dent. Res., Washington*, 75(7): 1434-1438, july. 1996.
95. TURNER, G.A.; SAXTON, C.A.; SVATUN, B. Concentration of antimicrobial proteins in human saliva. The effect of six months use of an antiplaque dentifrice on levels of antimicrobial proteins in unstimulated saliva from 102 adults. *J. Biol. buccale, Paris*, 19(4): 267-70. Dec, 1991.
96. URQUHART, E.; ADDY, M. The chemical control of plaque. *Dent. Health (London)*, 30(4); 8, 10, 12-3. Aug-Sep, 1991.
97. WALKER, C.; et al. The effects of a 0.3% triclosan-containing dentifrice on the microbial composition of supragingival plaque. *J. clin. Periodont., Copenhagen*, 21(5): 334-41. May. 1994.
98. WORLD HEALTH ORGANIZATION, *Health for All*, Series 3, 1981.

99. YIU, C.K. & WEI, S.H. Clinical efficacy of dentifrices in the control of calculus, plaque, and gingivitis. *Quintessence int., Berlin*, 24(3) :181-8. Mar, 1993.
100. ZAMBON, J.J.; et al. Effect of a triclosan/copolymer/ fluoride dentifrice on the oral microflora. *Am. J. Dent., San Antonio*, 3 (special issue): S27-S34, sep. 1990.