

50111

Faculdade de Odontologia de Piracicaba

=====

Clorhexidina no Controle Químico da Placa Análise da Literatura

=====

Lúcio Vítor Olivieri

Curso de Especialização em Periodontia

=====

1978

016188

O nome do orientador não está
especificado na obra

21951



1290005084

TCE/UNICAMP
OL48c
FOP

CLORHEXIDINA NO CONTROLE QUÍMICO
DA PLACA - ANÁLISE DA LITERATURA

LÚCIO VÍTOR OLIVIER - CURSO DE ESPECIALIZA
ÇÃO EM PERIODONTIA.

Faculdade de Odontologia de Piracicaba - 1978

- I N T R O D U Ç Ã O -

O conceito de que placa dental é o fator etiológico predominante em gengivite e periodontite está demonstrado cientificamente. A evolução e gravidade da doença periodontal parece depender de uma relação entre a resistência do hospedeiro e a quantidade e virulência do parasita. A relação direta de causa e efeito entre acumulação de placa e gengivite em humanos foi demonstrada por Löe e col. (1965) em seus clássicos trabalhos sobre gengivite experimental. Embora ainda não tenha sido demonstrada convincentemente em humanos, há razões para se crer que a periodontite crônica, seguida pela perda de fibras periodontais e, eventualmente, dos próprios dentes, se desenvolve a partir de uma inflamação gengival superficial, da mesma forma como foi verificado em cães por Lindhe e col. (1973). Waerhaug (1966) relatou que a maioria dos estudos populacionais apresentavam uma correlação quase direta entre a quantidade de placa bacteriana e cálculos e a extensão da destruição periodontal. O grupo de Aarhus (Löe e col. 1965) demonstrou que o acúmulo de placa provoca o desenvolvimento de gengivite e que a gengivite estabelecida é curada quando um metódico controle de placa é reinstituído. Estudos abrangendo cerca de mil pessoas mostraram também que a regular remoção de placa impede a progressão da doença periodontal e previne sua recorrência após um tratamento bem sucedido. (Loydal e col. 1961, Suomi e col. 1971, Nyman e col. 1973). Recentemente, o completo controle de gengivite em crianças foi conseguido pelo grupo sue

co empregando remoção sistemática e regular da placa por profissionais (Lindhe e col. 1975). Como consequência destes conhecimentos, a prevenção e tratamento de gengivite e periodontite têm sido enfocados no sentido de CONTROLE DE PLACA.

Embora esteja evidente que a prevenção das doenças periodontais por meio de controle de placa seja amplamente eficaz, quase todas as pessoas que possuem dentes sofrem de gengivite ou periodontite. No mundo ocidental, tem sido estimado que 50% das perdas de dentes depois da idade de 40-anos são causadas por periodontite. Provavelmente isto se deve à falta de motivação na maior parte dos indivíduos em despendar tempo e esforços necessários para manter um alto nível de higiene oral. Uma satisfatória limpeza mecânica exige mais habilidade, destreza e aplicação do que pode ser esperado do indivíduo médio (Gjerme 1974). Mesmo pacientes altamente motivados que conseguem atingir elevado grau de higiene oral, dificilmente conseguem manter-se nessas condições por períodos maiores que três meses.

Em consequência desse problema, tem sido desenvolvida por parte da odontologia, uma busca em direção aos meios químicos para prevenir ou controlar a formação da placa dental. Um agente químico anti-placa presente em um veículo de fácil utilização e de sabor agradável poderia tornar o controle efetivo da placa facilmente atingível. Tal droga poderia reduzir drasticamente a prevalência de doenças periodontais, da mesma forma que incrementaria a redução da cárie dental já produzida pelos fluoretos (Parsons, 1974).

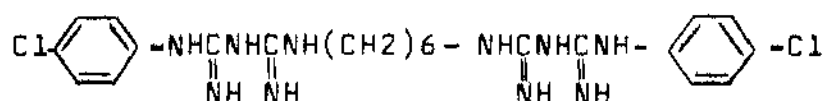
Datam de 1931 os primeiros relatos da procura de meios químicos para controle da placa. Os trabalhos de pesquisas realizados antes de 1951, não obstante sua inadequação em método científico, indicaram que os agentes químicos poderiam ser usados vantajosamente na remoção ou controle da placa dental. Estes estudos estimularam pesquisas posteriores a respeito do relacionamento específico entre as doenças dentais e microorganismos orais e os compostos quimioterápicos específicos que poderiam inibir a formação de placa ou dissolver a placa já formada. Os mais conhecidos agentes anti-placa utilizados - antibióticos, enzimas (dextranase, fosfoamidase), fluoretos orgânicos e inorgânicos, compostos amônio-quaternários, ----

clorhexidina e outros - estão ainda em estágio experimental, com pouca ou nenhuma aplicação clínica (Parsons, 1974). Por ser o agente que tem despertado maior atenção por parte dos pesquisadores (Gjerme, 1974), no presente trabalho abordaremos alguns dos principais experimentos clínicos levados a efeito com clorhexidina durante os últimos anos.

C L O R H E X I D I N A

H I S T Ó R I C O

Por volta de 1940, os laboratórios da Imperial-Chemical Industries (I.C.I.) da Inglaterra desenvolveram pesquisas em busca de diversos agentes anti-vírus, entre os quais foi sintetizado um polímero biguanídeo chamado clorhexidina, cuja fórmula é a seguinte



Clorhexidina (CH) é uma base forte, sendo mais estável sob a forma de sais, dos quais, os mais utilizados - forem o acetato, o cloridrato e o digluconato. Este mostrou melhores condições, pela sua maior solubilidade em água.

Este composto, como outros similares, não apresentou as propriedades anti-vírus desejadas, não tendo sido, por esse motivo, colocado em uso. Em 1953, ao serem constatadas suas excelentes qualidades anti-bacterianas, foi comercializado no Reino Unido com a marca "Hibitane". Foi usado - sob a forma de creme dermatológico, creme obstétrico e em veterinária, para lavagem de úberes de vacas.

Desde então, CH tem sido empregada largamente - em ampla série de aplicações, a saber:

- Infecções dermatológicas

- Ferimentos
- Infecções de garganta
- Obstetrícia
- Irrigações de bexiga
- Esterilização de instrumentos
- Antissepsia pré-cirúrgica
- Endodontia
- Desinfecção geral em hospitais, etc... (Foulkes, 1973).

Em 1970, Lbe e Schiödt enfatizaram a capacidade de CH na prevenção do desenvolvimento de gengivite nos modelos de gengivite experimental. Após várias semanas em completa ausência de limpeza mecânica, a formação de placa foi completamente evitada pelo uso de dois bochechos diários com -- 10 ml de solução de gluconato de CH a 0,2%. Nesse período -- não apareceram sinais nem sintomas de gengivite. Além disso, ficou demonstrado que uma gengivite experimental superficial, já estabelecida, foi curada com bochechos de CH. Estas observações têm sido reafirmadas por trabalhos clínicos desenvolvidos desde então em diversos países. Entretanto, a maior -- parte dos experimentos desta natureza foram levados a efeito em curtos períodos de duração e em grupos selecionados de pessoas. Somente alguns poucos estudos foram feitos em longos prazos. Flötra e col. (1972), aplicaram dois bochechos-- diários de CH a 0,1 e 0,2% em um grupo de soldados como adjuvante aos meios habituais de higiene oral, por um período -- de quatro meses. Resumidamente, os resultados obtidos foram os seguintes:

- Rápida e significativa redução dos índices de placa, sem qualquer tratamento prévio (raspagem e polimento). Porém uma queda similar mas menos acentuada nos índices de -- inflamação gengival, demonstrou que a gengivite em áreas com bolsas maiores que 3mm. não foi afetada. Este dado deve ser interpretado como uma indicação de que CH não tem virtualmente ação sobre a placa subgengival. Após raspagem subgengi-- val, posteriormente verificou-se uma redução adicional nos -- índices de inflamação gengival, o que vem de encontro à conclusão acima.

Lbe e col. (1976) desenvolveram um estudo de --

mais de dois anos de duração (outubro de 1970/março de 1973) - em 120 estudantes de medicina e odontologia; 61 fizeram uso diário de um boquicho com 10 ml. de solução de CH a 0,2% em adição a escovação dental e limpeza interproximal; os restantes formaram o grupo placebo. O grupo tratado apresentou efetiva redução de placa e gengivite.

A partir desses resultados, desenvolveram-se numerosos estudos visando conhecer melhor sua ação anti-bacteriana, seu modo de atuação e metabolismo, sua toxicidade e segurança. Da mesma forma, métodos alternativos e diferentes concentrações da droga foram testados.

AÇÃO ANTI-BACTERIANA

A afinidade de uma bactéria pelo bactericida é um fator importante na determinação de sua potência anti-bacteriana. CH, sendo carregada positivamente, interage com bactérias em virtude de sua carga negativa de superfície (COO^-), a níveis fisiológicos de pH (Hugo e Longworth 1964). Testes bacteriológicos demonstraram atividade contra germes Gram positivos, Gram negativos e fungos. Resumidamente, a sua ação sobre as bactérias é a seguinte (Davies e col. 1973):

- 1- Adsorção à superfície da bactéria.
- 2- Promoção de dano à membrana citoplasmática, incrementando sua permeabilidade e facilitando a penetração do bactericida ao citoplasma.
- 3- Precipitação do citoplasma, o que por si só é letal, e impedimento de reparo da parede celular.

MODO DE AÇÃO

Embora a CH possua excelentes propriedades anti-bacterianas e bacteriostáticas, não é a única droga com estas propriedades, sendo que outras têm-se apresentado "in vitro" e "in vivo" com efeitos semelhantes ou até melhores-

(Gjerme e col. 1970 e 1973, Newcomb e col. 1977). No entanto, em virtude da rápida reprodução das bactérias na boca, - qualquer agente químico, para ser eficiente apenas pela sua ação anti-bacteriana inicial, teria que matar 99,9% dos microorganismos formadores de placa (Stralforde-1962, em Gjerme 1975). Bochechos com 0,2% de CH têm mantido os dentes praticamente livres de placa, embora o número de bactérias na saliva pareça ser reduzido apenas ao redor de 85 a 90% (Schött e col. 1970). Em estudo comparativo, Gjerme e col. (1970) demonstraram que diversos agentes anti-microbianos de várias composições químicas, apresentaram atividade contra-bactérias salivares igual ou mais forte que a CH "in vitro". Entretanto, quando aplicados em bochechos, não inibiam a formação de placa "in vivo", ou tinham apenas um efeito limitado. Foi sugerido que outros fatores, além da atividade anti-bacteriana, fossem importantes na inibição da placa. Estudos feitos por Rølla e col. (1970-1971) indicaram que a CH tem forte afinidade por superfícies orais. Estes autores sugeriram que o agente poderia ser retido na boca depois dos bochechos e seria liberado gradualmente por determinado período de tempo. Exerceria desta maneira um prolongado efeito sobre as bactérias formadoras da placa. Essas hipóteses foram posteriormente corroboradas por estudos "in vitro" (Hjeljord e col. 1973 a, b) e "in vivo" (Bonesvoll e col. 1974) utilizando CH radioativa. Ficou demonstrado que 25 a 40% da CH introduzida por bochechos na cavidade oral ficam retidas na boca (Gjerme e col. 1975). Rølla, Løe e Schött (1971) constataram a união de CH com hidroxapatita, película adquirida, proteínas salivares, placa e membranas mucosas. Foi também demonstrado que a liberação de CH livre continua por diversas horas, talvez por mais de 24 horas depois da adsorção inicial, prevenindo dessa maneira, a colonização dos dentes. Essa reação reversível de um agente anti-bacteriano com superfícies da cavidade oral representa um conceito inteiramente novo na prevenção da cárie e da doença periodontal. Espera-se que este conceito possa levar ao desenvolvimento de outras drogas com maiores afinidades com os componentes orgânicos e inorgânicos da superfície dos dentes. Se estas puderem ser liberadas por períodos de tempo maiores, - permitirão aplicações menos freqüentes (Løe 1973).

EFEITOS NA FLORA MICROBIANA ORAL

Após repetidos bochechos com solução de CH, o número de microorganismos aeróbios e anaeróbios na saliva é reduzido de 80 a 90% (Schiøtt e col. 1970). Sob uso prolongado, bochechos diários reduzem o número de microorganismos salivares (aeróbios, anaeróbios e estreptococos) em aproximadamente 50% (Schiøtt 1973). Apesar dessa redução numérica da flora salivar, estudos de Schiøtt e col. (1970), Davies e col., (1970), indicaram a existência de mudanças muito pequenas na ecologia. (Schiøtt e col. 1976).

Um risco potencial quanto ao uso regular de agentes antimicrobianos é a possibilidade de certas bactérias adquirirem resistência contra a droga. Hennessey (1973) em tentativas de selecionar *Escherichia coli* e estreptococos resistentes à CH por passagens seriadas em concentrações subinibitórias "in vitro", indicaram que os mutantes são raros. Estudos em humanos, usando bochechos de CH a 0,2%, uma ou duas vezes ao dia, por sete semanas (Hennessey, 1973), meio ano, (Schiøtt e Løe, 1972) e dois anos (Schiøtt, 1973), mostraram que leves e muito provavelmente desprezíveis mudanças na susceptibilidade dos microorganismos orais tiveram lugar. Em contraste, observações em cães tratados com CH por mais de 6 meses indicaram que bastonetes Gram negativos, sabidamente menos sensíveis a esta droga, passaram a predominar na flora da placa (Hamp e col. 1972, 1973). Similares observações não puderam ser vistas em humanos. Apesar de esforços especiais, não se observaram mudanças no número de bastonetes Gram negativos durante dois anos de tratamento com CH (Schiøtt 1973). Talvez as alterações observadas se devam às diferenças nos componentes da flora oral de homem e de cães. Nos mesmos estudos nenhuma alteração no número de bactérias intestinais ou fungos foi observada. Ao contrário, CH mostrou uma potente atividade fungicida na cavidade oral (Budtz-Jørgensen e Løe 1972).

No estudo de dois anos com aplicação de CH em humanos, a observação mais marcante relacionada com a floramicrobiana foi uma significativa redução no número de participantes de cujas salivas se conseguiu isolar *Streptococos* mu-

tans. Depois de cessado o tratamento, a distribuição voltou ao normal.

METABOLISMO

Quando se realiza um bochecho com 10 ml de uma solução aquosa de CH a 0,2%, cerca de 4% são deglutidos, -- aproximadamente 30% ficam retidos na boca e o restante (66%) é eliminado pela cuspidura. Decorridas algumas horas, cerca de 28% da porção retida inicialmente são eliminados por cuspidura, sendo que uma certa quantidade é ainda deglutida. -- Dessa parte deglutida, grande parte o é sob a forma de seis-estáveis, formados em virtude da grande afinidade de CH por íons negativos. Somente uma pequena porção é deglutida sob forma da solução inicial (Bonesvold 1977, Bonesvold e col. - 1974).

A preocupação dos pesquisadores, em termos de toxicologia, tem sido dirigida para a porção deglutida e sua posterior absorção, metabolização e excreção. Segundo Case, - (1977), cerca de 98% do medicamento deglutido é eliminado -- diretamente pelas fezes, sem sofrer qualquer processo digestivo. Apenas 0,5% são absorvidos, o que significa uma dose -- gem extremamente baixa.

Winrow (1973) administrou oralmente CH radioativa em animais e em um voluntário humano. Encontrou níveis extremamente baixos de CH na urina. Medidas dos níveis de C 14 nos tecidos após combustão revelaram que os únicos órgãos a apresentarem níveis de CH significativamente acima da média -- foram fígado e rins (menos de 0,25% da dose administrada). -- Cérebro, pulmões, coração, baço, tecidos muscular e adiposo mantiveram-se sem sinais de radioatividade detetável. Suas -- conclusões foram as seguintes:

1- Clorhexidina é uma droga pobremente absorvida.

2- A pequena quantidade absorvida é processada pelo fígado e rins, seguindo os padrões usuais a qualquer -- droga.

3- Clorhexidina tem afinidade pelas superfícies mucosas do trato alimentar, incluindo a boca.

4- Os níveis de CH no sangue circulante, após dosagem oral em cães, são extremamente baixos.

5- Há mínima clivagem metabólica e nenhuma evidência de formação de para-cloroanilina.

Davies e Hull (1973) constataram ausência de absorção através dos tecidos orais.

TOXICOLOGIA - SEGURANÇA - EFEITOS COLATERAIS

A introdução de qualquer nova droga em medicina humana é sempre, do ponto de vista toxicológico, um passo em direção ao desconhecido. A despeito dos mais exaustivos testes de segurança em grande variedade de espécies animais, -- sempre permanecerá a possibilidade de que o homem reaja adversamente à nova entidade. A esse respeito, afortunadamente, estamos habilitados a revisar os resultados de mais de vinte anos de experiência com clorhexidina.

Datam dos primeiros tempos em que CH começou a ser utilizada os testes para avaliação de sua toxicidade. Durante esse período não houve nenhum relato de efeitos nocivos provocados pela sua ingestão.

Os testes efetuados para avaliação dos efeitos-tóxicos da CH foram relatados por Foulkes (1973). Ratos foram alimentados com CH por períodos de três meses, um ano e dois anos. Estes não apresentaram tumores ou qualquer outra manifestação tóxica em tecidos ou órgãos examinados, exceto pelo aparecimento de células gigantes nos linfonodos abdominais. Esses testes iniciais foram suplementados com avaliação dos efeitos teratológicos e reprodutivos em ratas prenhes; sensibilização da pele de ratos e irritação dos olhos de coelhos. Os resultados desses estudos foram inteiramente satisfatórios, não tendo sido encontrada nenhuma alteração teratológica ou reprodutiva. O uso humano estabeleceu que -- concentrações de digluconato maiores que 2% podem causar desconforto dérmico e que concentrações maiores que 0,2% são toleradas pelos olhos.

Em raras ocasiões, CH foi aplicada acidentalmente por via endovenosa causando hemólise em virtude da hipotonicidade da solução. Os pacientes, em sua maioria, foram tratados por exanguinotransfusão e todos foram completamente curados (Foulkes 1973, Rushton 1977).

Os estudos de Aarhus em curto e longo prazo, envolvendo de 200 a 300 estudantes, não mostraram qualquer sinal de efeitos nocivos nos tecidos da boca. No entanto, alguns poucos pacientes submetidos a bochechos com CH a 0,2% apresentaram afecções na mucosa oral (Flötra e col. 1971, Gjerme 1974). Estas afecções, relatadas como sendo descamações dolorosas, provavelmente são devidas à precipitação de mucinas ácidas e proteínas que recobrem a mucosa. Tal precipitação é provocada pelas propriedades químicas da CH, comuns também a outras bases fortes. Nesses casos, a dose pode ser diminuída. Sabe-se que a imunoglobulina secretora (Ig A), de atividade anti-vírus, acumula-se sobre as membranas mucosas. Por isso, é possível que a precipitação da camada de mucina afete os mecanismos de defesa anti-vírus. Estudos em longo prazo a respeito de CH em humanos deveriam incluir observações sobre prevalência de infecções a vírus (Gjerme 1977).

Durante os estudos de dois anos em Aarhus, todos os participantes foram submetidos a testes sanguíneos mensais. Os resultados mostraram que níveis de hemoglobina, metahemoglobina, hemossedimentação, número de leucócitos e hemácias estiveram dentro dos padrões normais. Também os valores para substâncias presentes no soro (creatina, alanina-aminotransferase, fosfatase alcalina e lactato desidrogenase) foram normais. A análise de glicose e proteínas na urina foi negativa. Questionários mensais, apontando doenças específicas e efeitos colaterais locais e sistêmicos, mostraram que aplicações orais regulares e redução no número de microorganismos da boca não tiveram efeitos indesejados. A ecologia microbiológica da boca é apenas levemente afetada. A capacidade inibidora de formação de placa da droga parece permanecer depois de 2 anos de uso contínuo (Schiøtt 1973, Gjerme e Eriksen 1974, Schiøtt e col. 1976 a, 1976b).

Foram realizados estudos dos padrões de cicatri

zação de biópsias estandardizadas em gengiva de cães (Lindhe e col. 1970) e de feridas cirúrgicas periodontais em humanos (Asb  e-Jorgensen e col. 1972, Davies 1977). Estes revelaram que aplica  es de CH afetam beneficamente e intensificam a cicatriza  o de feridas abertas na boca. Isso confirma a observa  o de que nenhuma irrita  o ocorre após aplica  o direta de CH sobre superfícies cruentas (Grant e Findlay 1957, citado por L  be 1973). Durante duas décadas de uso de CH em centenas de milhares de pessoas, menos de dez casos de sensibiliza  o foram relatados. Mesmo em alguns destes, não ficou claramente afastada a possibilidade de atua  o de algum outro fator (L  be 1973).

Diversos pesquisadores levantaram a possibilidade de que a CH, ao ser metabolizada, pudesse ter sua molécula dividida, com produ  o de para-cloroanilina. Esta substância, um possível agente cancerígeno, se absorvida pelo trato gastro-intestinal,    capaz de produzir metahemoglobinémia. Estudos de Winrow (1973) não confirmaram tal hipótese. Está praticamente afastada a possibilidade de clivagem da molécula de CH em seu metabolismo. Entretanto, soluções aquosas de CH armazenadas por períodos prolongados a temperatura tropicais, podem sofrer uma leve decomposi  o, liberando p-cloroanilina livre. Scott e Eccleston (1966) demonstraram que soluções de CH não apresentavam risco quanto    p-cloroanilina -- (Schlott e col. 1976). A concentra  o individual de metahemoglobina foi seguida durante os dois anos de uso de CH. Não foram encontradas diferenças entre o grupo experimental e o controle (Schlott e col. 1976).

Bicknell (1971) relacionou a instila  o de CH diretamente no ouvido médio com subsequente surdez sensorial. Posteriores estudos em animais confirmaram a ototoxicidade de CH, juntamente com um grande número de antissépticos, quando usada por essa via (Morizono e col. 1973), citado por (Rushton 1977).

Distúrbios na sensa  o do paladar têm sido relatados como efeito colateral comum, ocorrendo em aproximadamente 1/3 dos indivíduos. Este efeito subjetivo    usualmente descrito como uma dificuldade em se sentir o gosto dos alimentos. Pode estar associado ao sabor amargo da CH que --

permanece na boca por um período variável de poucos minutos a algumas horas. Nenhum efeito na sensação do paladar foi verificado após cessar o uso do medicamento.

Alguns casos de inflamação uni ou bilateral de glândula parótida foram relatados após uso de bochechos com CH. Esta condição parece desaparecer espontaneamente dentro de alguns dias após a cessação do uso (Rushton 1977).

O efeito colateral predominante é a frequente ocorrência de manchas nos dentes e restaurações (Flötra e col. 1971, Flötra 1973, Eriksen e Gjermo 1973). Alguns relatos advogam o uso de baixas concentrações para reduzir este problema cosmético (Flötra e col. 1971, Cumming e Løe 1973, Aegarbaeck e col. 1975). A origem, natureza e mecanismo de formação das manchas são essencialmente desconhecidos (Løe 1973). Estudos a respeito da união de corantes alimentares ácidos à CH e outros detergentes (Jensen 1978, Jensen e Tustian 1978) levantaram a possibilidade de serem as manchas provocadas pela união de corantes ácidos a um dos polos positivos da molécula de CH. Esta, por sua vez, ficaria ligada à hidroxiapatita através de sua outra extremidade positivamente carregada. Desde que as manchas não ocorrem em todos os indivíduos que usam CH (Løe e Schiøtt 1970, Gjermo e col. 1970) pode-se especular que diferenças em dietas ou padrões alimentares, particularmente em relação ao momento do bochecho, poderiam influenciar seu aparecimento. À vista disso, poder-se-ia diminuir o aparecimento das manchas pela limpeza dos dentes antes dos bochechos, ou talvez pela restrição à ingestão de alimentos logo após os mesmos. De qualquer modo, estudos clínicos são indicados para confirmar estas hipóteses (Jensen e Tustian 1978). Há relatos afirmando serem as manchas facilmente removíveis por escovação, polimento ou qualquer outro procedimento mecânico (Løe 1973). Entretanto, experiência clínica tem demonstrado que esta afirmação aplica-se mais adequadamente a manchas recém formadas. Aquelas existentes há alguns meses, localizadas em espaços interdentais pouco acessíveis, são muito difíceis de serem removidas. Da mesma forma, restaurações antigas e porosas frequentemente precisam ser trocadas (Gjermo 1977).

Concluindo, todos os dados avaliáveis em animais e humanos tendem a demonstrar que CH, comparada com outros medicamentos em uso, tem um nível de toxicidade dos mais baixos. Provavelmente isto se deve à sua rápida adsorção e pequena absorção.

INDICAÇÕES

Quando um agente químico é considerado para uso em terapia ou prevenção de moléstias, as esperadas vantagens devem ser pesadas em relação às desvantagens e riscos. Dessa forma, o controle mecânico convencional da placa deve ser -- ainda o método de eleição no tratamento e prevenção de doenças periodontais. Por outro lado, CH poderá ser de grande -- utilidade sob certas circunstâncias, como por exemplo:

1- Nos períodos pós-operatórios de cirurgias -- periodontais. Durante essa fase, o controle da placa por -- meios mecânicos se torna extremamente difícil e doloroso, na mesma proporção em que é necessário para evitar recidivas da moléstia. Bochechos com CH a 0,2% beneficiam e aceleram a cicatrização de feridas cirúrgicas periodontais (Langeback e -- Bay 1975, Davies 1977).

2- Em pacientes sob tratamento ortodôntico, que usualmente apresentam problemas de higiene oral. Estes fre--qüentemente desenvolvem gengivite, especialmente nas papilas interdontais. Há evidências de que esta é uma forma de ini--ciar-se uma lesão periodontal progressiva (Gjerme 1977).

3- Em pacientes física ou mentalmente deficientes, que geralmente têm pobre higiene e saúde orais. O tra--tamento dental convencional destes pacientes além de extrema--mente difícil, requer recursos humanos, financeiros e equipa--mentos nem sempre disponíveis. O uso de CH como bochechos, -- ou sob forma de gel para aplicação com goteiras individuais ou padronizadas, mostrou resultados benéficos. CH promete -- ser extremamente valiosa nesse campo (Flötra e col. 1971, -- Usher 1975, Gjerme 1977).

4- Em pacientes portadores de doença periodon--tal muito avançada. Nesses casos, as condições dos dentes, -

após o tratamento, tornam extremamente difícil uma adequada-higiene oral por meios mecânicos. Estes pacientes apresentam geralmente maior tendência a recidivas da moléstia. Nestes -- casos, pode-se pensar em alternar, periodicamente, controle-mecânico e controle químico da placa.

5- Em indivíduos que por períodos limitados estejam submetidos a situações que os impossibilitem de executar um efetivo controle mecânico, como por exemplo os acidentados, operados, etc.

6- Em pacientes na fase inicial de GUNA que -- apresentam muita dificuldade para executar o controle mecânico pelo estado doloroso das gengivas. Este uso é preconizado por Gjermo, (1977), sendo enfatizado que é indispensável iniciar-se uma meticulosa raspagem convencional assim que as -- condições clínicas o permitam.

7- Em pacientes portadores de dentaduras que se jam altamente susceptíveis a infecções por Candida Albicans. CH possui bom efeito sobre esse tipo de fungo (Budtz-Jørgensen e Løe 1972). Lavagens diárias de dentaduras com uma solução de CH a 0,2% são eficientes na prevenção e controle de-candidíase. São também eficientes no tratamento de estomatites provocadas por dentaduras. Entretanto, não são indicadas para lavagem rotineira das mesmas. Estas se tornam manchadas e há possibilidade de desenvolver-se uma relativa resistên--cia dos fungos ao medicamento (Budtz-Jørgensen 1977).

8- Em pacientes que sofrem de aftas recorrentes foi verificado que bochechos com CH a 0,2% reduziram significantemente a incidência, duração e severidade das ulcera----ções. Os vírus estão incluídos como um dos agentes etiológicos possíveis das aftas. Sabe-se que CH não é eficiente no - controle de doenças provocadas por esse agente. No entanto, - a duração e severidade dessas leões são incrementadas por -- contaminação bacteriana secundária. Nesse caso, CH atuaria - na prevenção dessa contaminação (Addy 1977, Addy e col.1976). Por outro lado, pela possibilidade de alterações nos mecanismos de defesa anti-vírus, novos estudos deverão ser desenvolvidos antes que se apregoe o uso clínico de CH no tratamento de aftas (Gjermo 1977).

DOSAGEM E DIFERENTES MODOS DE APLICAÇÃO

A escolha de 0,2% como concentração das soluções de CH para bochechos foi um tanto arbitrária (Lbe e Schiøtt, 1969, em Cumming e Lbe, 1973). De fato, esta concentração foi selecionada por ser usada em oftalmologia para a lavagem dos olhos (Graham, 1960, em Cumming e Lbe, 1973). Pelos bons resultados obtidos com seu uso inicial, esta concentração foi tomada como dosagem. Em trabalho visando encontrar dosagem e método de aplicação ideais, Cumming e Lbe (1973):

- 1) avaliaram o efeito do aumento do volume da solução sobre a concentração de CH necessária para controlar a formação da placa;
- 2) compararam a aplicação de CH com um irrigador oral;
- 3) examinaram a quantidade de manchas causadas pelas várias dosagens.

Chegaram às seguintes conclusões: 1) se maiores volumes de solução forem usados, muito menores concentrações de CH são necessárias; 2) o uso de um irrigador inibe melhor a formação da placa na parte posterior da boca; 3) as manchas são menos acentuadas com o uso de grandes volumes a baixas concentrações do que com pequenos volumes em concentrações mais fortes.

Ressalvada a necessidade de posteriores estudos em diferentes populações para avaliação da dosagem ideal, as concentrações sugeridas pelos autores são de 0,025% a 0,05% (400 ml) para uso com irrigador e de 0,075% a 0,1% (50 ml) para bochechos normais.

1. BOCHECHOS

Os trabalhos de Fløtra e col (1972) demonstraram que mesmo sem prévia raspagem e polimento dentais há uma redução de 66% no índice de placa com o uso de dois bochechos diários de CH a 0,1 e 0,2%. Após raspagem subgengival, a redução foi de 85%. No entanto, metade das doses usuais é inteiramente efetiva em muitos indivíduos (Gjerme 1977). Devemos, nesse sentido, levar em conta as consideráveis vantagens em baixar a concentração de CH. Sabe-se que, o sabor amargo é grandemente minimizado pela diluição. Assim, se à

solução for adicionada uma substância de sabor agradável (geralmente uma solução alcoólica), menores concentrações de CH requererão menores quantidades da mesma. Dessa maneira, a possibilidade de reação local imediata é marcadamente reduzida.

Por outro lado, foi verificada uma tendência -- por parte dos pacientes, a reduzir o tempo dos bochechos para 30 segundos ou menos. Como consequência, haverá menos tempo para difusão da CH na boca, com possibilidade de permanecerem algumas superfícies não banhadas pelo medicamento. Bochechar por um minuto com 10 ml da solução parece ser mais -- tedioso que bochechar pelo mesmo tempo com 50 ml em duas ou três vezes. Parece ser também mais fácil para o paciente --- aceitar o regime de múltiplos bochechos. (Cumming e Lbe, --- 1973).

2. APLICAÇÃO TÓPICA

O uso de uma aplicação diária com solução aquosa de CH a 2% inibiu o desenvolvimento de placa dental e gengivite (Davies e col., 1970). Com o uso deste método, a flora oral não foi alterada significativamente. A aplicação local pode reduzir os indesejáveis efeitos colaterais observados pelo uso de bochechos por longo prazo (Flötra e col, --- 1970, em Gjermo e Rølla, 1970). Há uma considerável vantagem neste método, pelo fato de possibilitar a aplicação em áreas localizadas da boca que necessitem de cuidados especiais. O uso tópico não somente retarda a formação de nova placa, como também destrói placa estabelecida "in situ" (Saxer e Linden, 1976).

3. DENTIFRÍCIOS

O trabalho de Davies e col (1970) sobre aplicação tópica de CH induziu estudos a respeito de sua utilização em dentifrícios. Gjermo e Rølla (1970) usaram dentifrícios com CH a 0,6 e 0,8%, aplicados com goteiras sobre os --

dentes para evitar a interferência da ação mecânica da escovação. Constataram uma redução nos índices de placa comparável com aquela obtida pelo uso de bochechos. Isto indica -- ser possível evitar-se a neutralização da CH pelos ingredientes da pasta dentifrícia.

Flötra (1973) utilizou dentifrícios com CH a 0,8% e placebo em crianças epiléticas. Todos os pacientes tiveram seus dentes escovados por pessoal auxiliar. O grupo CH teve marcada redução nos índices de placa (95%), inclusive nas superfícies interproximais. No grupo-controle, embora tenha havido uma diminuição nos índices de placa, estes estiveram sempre mais elevados que no grupo CH. Foi notado também que o grupo-controle mostrou presença de placa notadamente maior nas superfícies proximais que nas superfícies vestibular e lingual.

Russel e Bay (1978) usaram um dentifrício contendo CH a 1% em 30 crianças epiléticas, mentalmente retardadas. A escovação foi feita por higienistas, uma vez ao dia, durante dois meses. Os resultados indicaram índices de placa e inflamação gengival significativamente mais baixos, não havendo redução significativa da hiperplasia gengival.

Usada sob esta forma, CH produz o aparecimento de manchas em menor extensão (Flötra 1973).

4. GEL

O uso de CH gel tem sido desenvolvido principalmente em instituições destinadas a tratamento de pacientes incapacitados mental ou fisicamente. As aplicações geralmente são feitas por meio de goteiras individuais ou estandardizadas.

Os resultados relatados por Flötra (1973) em experimento de dois anos, mostraram uma queda de 1/3 no índice de placa, antes de qualquer outro tratamento. Depois do período de raspagem, o índice de placa manteve-se razoavelmente mais baixo. Quanto ao índice gengival, embora tivesse

apresentado queda menos acentuada, manteve-se em torno de -- 1,0. Resultados semelhantes foram obtidos por Usher (1975).

Bassiouny e col. (1975) e Addy e Bates (1977) - relataram uma diminuição nos índices de placa em pacientes - portadores de dentaduras parciais, com o uso de CH gel.

Trabalhos mais recentes (Borer e col., 1978) in dicaram que gel é a forma de CH que apresenta menor retenção pelas superfícies orais. Como a atividade anti-placa está re lacionada com o mecanismo de retenção-liberação do medicamento, supõe-se que CH seja menos efetiva sob esta forma.

5. CIMENTO CIRÚRGICO

A adição de CH ao cimento cirúrgico periodon--- tal tem sido defendida como auxiliar da cicatrização, pela - capacidade de inibir o desenvolvimento de bactérias (Asboe-- -Jørgensen e col 1974, Addy e Douglas 1975).

Addy e Douglas (1975) desenvolveram um cimento- cirúrgico com CH e um polímero metacrílico. Estudos clínicos indicaram satisfatórios manuseio, aplicação e tolerância pe- los pacientes. A compatibilidade com os tecidos, assim como- a retenção, foram aceitáveis. Para assegurar-se níveis satis- fatórios, foi sugerido que o cimento cirúrgico devesse con-- ter 1 a 2% de CH.

A adição de CH ao cimento cirúrgico requer maio- res pesquisas clínicas quanto ao contato íntimo da droga com o tecido conjuntivo. É também necessário conhecer-se a capa- cidade dos componentes do cimento em liberar CH ativa (para- revisão, Gjermo 1977, Davies 1977).

FORMULAÇÃO

Efetivamente, CH tornou-se um agente útil para-

uso odontológico. Em consequência, aguarda-se o desenvolvimento de preparações comerciais diversas para uso em diferentes circunstâncias. Entretanto, a alta reatividade da molécula de CH a torna incompatível com diversos dentifrícios comuns e compostos usados para bochechos. O uso de substâncias inadequadas, além de enfraquecer sua capacidade anti-bacteriana, pode alterar os complexos mecanismos de inibição da placa.

A adição de agentes compatíveis, de sabor agradável, foi usada sem maiores problemas no estudo de dois anos em Aarhus. Saxer e Linden (1976) relataram uma redução de 60% no índice de placa, utilizando uma solução de CH acrescida de substâncias mascaradoras do gosto (Plak-Out). Durante esses dois estudos, foi mantido o controle mecânico pelos pacientes.

No entanto, antes de se adotar produtos comerciais novos à base de CH, serão necessárias experiências adequadas, com dados clínicos convincentes (para revisão, Lbe 1973, Gjermo 1974, Gjermo 1977, Eriksen e Gjermo 1973, Gjermo e Rølla 1970, 1971).

As soluções de CH fornecidas pelo fabricante contém concentrações de 5% e 20% em água destilada e deionizada. Estas soluções devem ser armazenadas em locais frescos e escuros e os pacientes devem ser orientados a prepararem suas próprias diluições no momento do uso.

C O N C L U S Õ E S

Os dados relacionados neste trabalho nos permitem as seguintes conclusões:

1- A prevenção e tratamento de gengivite e periodontite somente são eficientes quando se estabelece um adequado controle de placa.

2- O controle mecânico da placa pelo paciente, embora seja o método mais adequado, não tem sido usado eficientemente pela maioria dos indivíduos em todas as popula-

ções.

3- O desenvolvimento da placa, pelo menos por prazo limitado, pode ser inibido pela regular aplicação de CH. Como consequência, a gengivite pode ser prevenida pela CH.

4- Uma inflamação gengival superficial causada por placa supragengival, provavelmente pode ser curada pela CH. Por outro lado, nenhum efeito terapêutico sobre periodontite estabelecida pode ser esperado, uma vez que CH não tem ação sobre placa subgengival.

5- CH possui atividade contra bactérias Gram positivas, Gram negativas e fungos, mas não tem ação contra vírus.

6- Além de suas excelentes atividades bactericidas e bacteriostáticas, CH tem forte afinidade por superfícies orais. A união de CH a essas superfícies é reversível, e sendo liberada aos poucos, mantém uma efetiva concentração na boca por diversas horas. Decorre dessa propriedade sua melhor eficácia no controle da placa, comparadamente a outros agentes dotados de maior atividade bactericida "in vitro" e "in vivo".

7- Leves e muito provavelmente desprezíveis alterações na ecologia microbiana oral são verificadas, mesmo com uso prolongado de CH.

8- 98% da CH deglutida é eliminada intacta pelas fezes. Apenas 0,5% do medicamento deglutido é absorvido e metabolizado pelo fígado e rins. A possibilidade de clivagem metabólica da molécula está praticamente afastada, não havendo evidências de formação de p-cloroanilina.

9- Comparada com outros medicamentos em uso, CH apresenta um nível de toxicidade dos mais baixos. Entretanto, em alguns raros casos poderão aparecer lesões dolorosas da mucosa oral. Nessa circunstância, o profissional deve estar alerta para a necessidade de redução da dose ou suspensão do uso do medicamento.

10- Alguns pacientes queixam-se de dificuldade em sentir o gosto dos alimentos durante o período de uso de CH. Após a cessação do uso, esse efeito desaparece.

11- O efeito colateral predominantes é o aparecimento de manchas escuras nos dentes e restaurações. Diminuição da dose, limpeza dos dentes antes dos bochechos, abstenção de ingestão de alimentos logo após o uso têm sido indicados para diminuir esse problema cosmético. Aguarda-se o de---
senvolvimento de novos estudos sobre o assunto.

12- Pela possibilidade de alterar os mecanismos-
de defesa anti-vírus, estudos com CH em longos prazos deve--
rão incluir avaliações da prevalência de infecções e vírus.

13- O controle mecânico da placa é ainda o método de eleição no tratamento e prevenção da doença periodon--
tal. O uso de CH está limitado a certas circunstâncias, em -
curtos prazos. As principais indicações de uso da CH são em-
pacientes submetidos a cirurgias periodontais, pacientes sob
tratamento ortodôntico, pacientes física ou mentalmente de--
ficientes, pacientes com doença periodontal muito avançada e
pacientes operados ou acidentados.

14- O uso de CH sob forma de gel e dentifrício -
poderá ser indicado, desde que sejam usados veículos compativeis.

A utilização de CH na fórmula de cimentos cirúrgicos
periodontais é promissora, mas depende de estudos mais
detalhados.

A aplicação tópica com solução aquosa a 2% é --
eficiente e bastante útil quando se deseja aplicações localizadas.

15- Uma dosagem absolutamente efetiva é a de ---
dois bochechos diários com 10 ml de uma solução aquosa de CH
a 0,2%, durante 1 minuto. Em muitos indivíduos, metade dessa
concentração mostrou-se inteiramente efetiva. Entretanto, para
usos prolongados, a dosagem deve ser determinada indivi--
dualmente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Addy, M. (1977) Hibitane in the treatment of aphtous ulceration. Journal of Clinical Periodontology 4, 108-116.
- Addy, M. & Bates, J. F. (1977) The effect of partial dentures chlorhexidine gluconate gel on plaque accumulation in the absence of oral hygiene. Journal of Clinical Periodontology 4, 41-47.
- Addy, M., Carpenter, R., Roberts, W. R. (1976) Management of - recurrent aphtous ulceration. Brit. Dent. J. 141, 118-120.
- Addy, M., Douglas, W. H. (1975) A chlorhexidine containing methacrylic gel as a periodontal dressing. Journal of Periodontology 46, 465-468.
- Aegerbaek, N., Melsen, B. & Rolla, G. (1975) Application of - chlorhexidine by oral irrigation systems. Scandinaviam Journal of Dental Research 53, 234-237.
- Asboe-Jørgensen, V., Attstrom, R., Lang, N. P. & Løe, H. (1972) Effect of a chlorhexidine dressing on healing after periodontal surgery. Journal of Dental Research 51, 1314-1315.
- Asboe-Jørgensen, V., Attstrom, R., Lang, N. P. & Løe, H. (1974) Effect of a chlorhexidine dressing on the healing after periodontal surgery. Journal of Periodontology 45, 13-17.
- Bassiouny, M. A. & Grant, A. A. (1975) The tooth brush application of chlorhexidine. Brit. Dent. J. 139, 323-327.
- Bonesvoll, P. (1977) Oral pharmacology of chlorhexidine. Journal of Clinical Periodontology 4, 49-65.
- Bonesvoll, P., Lokken, P., Rolla, G. & Paus, P. N. (1974) Retention of chlorhexidine in the human oral cavity after mouth-rinses. Archives of Oral Biology 19, 209-212.
- Borer, G., Schait, A. & Mühlemann, H. R. (1978) The oral clearence of chlorhexidine solutions and gels. Research Annotation. Dental Institute, University of Zurich.
- Budtz-Jørgensen, E. (1977) Hibitane in the treatment of oral candidiasis. Journal of Clinical Periodontology 4, 117-128.
- Budtz-Jørgensen, E. & Løe, H. (1972) Chlorhexidine as a dentuu

- re disinfectant in the treatment of denture stomatitis. Scandinavian Journal of Dental Research 80, 457-463.
- Case, D. E. (1977) Safety of hibitane - I- Laboratory experiments. Journal of Clinical Periodontology 4, 66-72.
- Cumming, B. R. & Loe, H. (1973) Optimal dosage and method of delivering chlorhexidine solutions for the inhibition of dental plaque. Journal of Periodontal Research 8, 57-62.
- Davies, A. (1973) The mode of action of chlorhexidine. Journal of Periodontal Research 8, Suppl. 12, 68-75.
- Davies, R. M. (1977) Use of hibitane following periodontal surgery. Journal of Clinical Periodontology 4, 129-135.
- Davies, R. M. & Hull, P. S. (1973) Plaque inhibition and distribution of chlorhexidine in Beagle dogs. Journal of Periodontal Research 8, Suppl. 12, 22-27.
- Davies, R. M., Jensen, S. B., Schiøtt, C. R. & Loe, H. (1970) The effect of topical application of chlorhexidine on the bacterial colonization of the teeth and gingiva. Journal of Periodontal Research 5, 96-101.
- Eriksen, H. M. & Gjermo, P. (1973) Incidence of stained tooth surfaces in students using chlorhexidine-containing dentifrices. Scandinavian Journal of Dental Research 81, 533-537.
- Fløtra, L. (1973) Different modes of chlorhexidine application and related local side effects. Journal of Periodontal Research 8, Suppl. 12, 41-44.
- Fløtra, L., Gjermo, P., Rolla, G. & Waerhaug, J. (1971) Side effects of chlorhexidine mouth washes. Scandinavian Journal of Dental Research 79, 119-125.
- Fløtra, L., Gjermo, P., Rolla, G. & Waerhaug, J. (1972) A 4 month study on the effect of chlorhexidine mouth washes on 50 soldiers. Scandinavian Journal of Dental Research 80, - 10-17.
- Foulkes, D. M. (1973) Some toxicological observations on chlorhexidine. Journal of Periodontal Research 8, Suppl 12, 55-57.

- Gjerme, P. (1974) Studies on the effect and mode of action of chlorhexidine in dental plaque inhibition. A Thesis - University of Oslo.
- Gjerme, P. (1974) Chlorhexidine in dental practice. Journal of Clinical Periodontology 1, 143-152.
- Gjerme, P. (1977) Hibitane in periodontal disease. Journal of Clinical Periodontology 4, 94-101.
- Gjerme, P., Baastad, K. L. & Rolla, G. (1970) The plaque-inhibiting capacity of 11 antibacterial compounds. Journal of Periodontal Research 5, 102-109.
- Gjerme, P., Bonesvoll, P., Hjeljord, L. G. & Rolla, G. (1975) Influence of variation of pH of chlorhexidine mouth rinses on oral retention and plaque-inhibition effect. Caries Research 9, 74-82.
- Gjerme, P. & Eriksen, H. M. (1974) Unchanged plaque-inhibiting effect of chlorhexidine in human subjects after 2 years of continuous use. Archives of Oral Biology 19, 317-319.
- Gjerme, P. & Rolla, G. (1970) Plaque inhibition by antibacterial dentifrices. Scandinavian Journal of Dental Research 78, 464-470.
- Gjerme, P. & Rolla, G. (1971) The plaque-inhibiting effect of chlorhexidine-containing dentifrices. Scandinavian Journal of Dental Research 79, 126-132.
- Gjerme, P., Rolla, G. & Arskaug, L. (1973) Effect on dental plaque formation and some "in vitro" properties of 12 bis-biguanides. Journal of Periodontal Research 8, Suppl 12, 151-153.
- Hamp, S. E., Lindhe, J. & Loe, H. (1972) Effect of chlorhexidine application on developing gingivitis in the Beagle dog. Journal of Dental Research 51, 1314.
- Hamp, S. E., Lindhe, J. & Loe, H. (1973) Long term effect of chlorhexidine on developing gingivitis in the Beagle dog. Journal of Periodontal Research 8, 63-70.

- Hennessey, T. D. (1973) Some antibacterial properties of chlorhexidine. *Journal of Periodontal Research* 8, Suppl. 12, 61-67.
- Hjeljord, L. G., Bonesvoll, P., Gjermo, P. & Rolla, G. (1973a) Further studies on the mechanism of plaque inhibition by -chlorhexidine. *Helvetica Odontologica Acta* 17, 52.
- Hjeljord, L. G., Rolla, G. & Bonesvoll, P. (1973b) Chlorhexidine-protein interactions. *Journal of Periodontal Research* 8, Suppl. 12, 11-16.
- Hugo, W. B. & Longworth, A. R. (1964) Some aspects of the mode of action of chlorhexidine. *J. Pharm. Pharmacology* 16, 655-662.
- Jensen, J. E. (1978) Binding of dyes to hydroxyapatite treated with cetylpyridinium chloride or cetrimonium bromide. *Scandinavian Journal of Dental Research* 86, 87-92.
- Jensen, J. E. & Tustian, D. G. (1978) The effect of chlorhexidine and cetylpyridine on the binding of amaranth to saliva-coated hydroxyapatite. *Journal of Periodontal Research* 13, 275-279.
- Langebaek, J. & Bay, L. (1975) The effect of chlorhexidine mouth rinses on healing after gingivectomy. *Journal of Dental Research* 53, 457 - Special issue (Abstract).
- Lindhe, J., Axelsson, P. & Tollskog, G. (1975) Effect of proper oral hygiene on gingivitis and dental caries in Swedish schoolchildren. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 3, 150-155.
- Lindhe, J., Hamp, S. E. & Loe, H. (1973) Experimental periodontitis in the Beagle dog. *Journal of Periodontal Research* 8, 1-10.
- Lindhe, J., Hamp, S. E., Loe, H. & Schiott, C. R. (1970) Influence of topical application of chlorhexidine on chronic gingivitis and gingival wound healing in the dog. *Scandinavian Journal of Dental Research* 78, 471-478.

- Löe, H. (1973) Does chlorhexidine have a place in the prophylaxis of dental diseases ? *Journal of Periodontal Research* 3, Suppl. 12, 93-99.
- Löe, H & Schiott, C. R. (1970) The effect of suppression of the oral microflora upon the development of dental plaque and gingivitis. In *Dental Plaque*, ed. McHugh, W. D., 247--255. Edinburgh, Livingstone.
- Löe, H., Schiott, C. R., Glavind, L. & Karring, T. (1976). Two years oral use of chlorhexidine in man. I- General design and clinical effects. *Journal of Periodontal Research* 11, 135-144.
- Löe, H., Theilade, E. & Jensen, S. B. (1965) Experimental gingivitis in man. *Journal of Periodontology* 36, 177-187.
- Lovdal, A., Waerhaug, J., Schei, O. & Arno, A. (1961) Combined effect of subgingival scaling and controlled oral hygiene on the incidence of gingivitis. *Acta Odontologica Scandinavica* 19, 537-555.
- Newcomb, G. M., McKellar, G. M. & Rawal, B. D. (1977) An "in vivo" comparison of chlorhexidine and picloxydine mouthrinses: a possible association between chemical structure and antiplaque activity. *Journal of Periodontology* 48, 282-284.
- Nyman, S., Rosling, B. & Lindhe, J. (1975) Effect of professional tooth cleaning on healing after periodontal surgery. - *Journal of Clinical Periodontology* 2, 30-36.
- Parsons, J. C. (1974) Chemotherapy of dental plaque - A review. *Journal of Periodontology* 45, 177-186.
- Rolla, G., Löe, H. & Schiott, C. R. (1970) The affinity of chlorhexidine for hydroxyapatite and salivary mucins. *Journal of Periodontal Research* 5, 90-95.
- Rolla, G., Löe, H. & Schiott, C. R. (1971) Retention of chlorhexidine in the human oral cavity. *Archives of Oral Biology* 16, 1103-1116.
- Rushton, A. (1977) Safety of hibitane. II- Human experience.

Journal of Clinical Periodontology 4, 73-79.

- Russel, B. G. & Bay, L. M. (1973) Oral use of chlorhexidine - gluconate toothpaste in epileptic children. Scandinavian - Journal of Dental Research 86, 52-57.
- Saxer, U. P. & Linden, A. M. (1976) The antiplaque effects of a non-flavored and flavored chlorhexidine gluconate solution. Dental Institute, University of Zurich. Manuscript.
- Schiott, C. R. (1973) Effect of chlorhexidine on the microflora of oral cavity. Journal of Periodontal Research 8, Suppl. 12, 7-10.
- Schiott, C. R., Briner, W. W., Kirkland, J. J. & Loe, H. (1976 -a) Two years oral use of chlorhexidine in man. III- Changes in sensitivity of the salivary flora. Journal of Periodontal Research 11, 153-157.
- Schiott, C. R., Briner, W. W. & Loe, H. (1976) Two years' oral use of chlorhexidine in man. II- The effect on the salivary bacterial flora. Journal of Periodontal Research 11, 145-152.
- Schiott, C. R. & Loe, H. (1972) The sensitivity of oral streptococci to chlorhexidine. Journal of Periodontal Research 7, 192-194.
- Schiott, C. R., Loe, H. & Briner, W. W. (1976b) Two years' oral use of chlorhexidine in man. IV- Effect on various medical parameters. Journal of Periodontal Research 11, 158-164.
- Schiott, C. R., Loe, H., Jensen, S. B., Kilian, M., Davies, R. M. & Glavind, K. (1970) The effect of chlorhexidine mouth - rinses on the human oral flora. Journal of Periodontal Research 5, 34-39.
- Suomi, J. D., Greene, J. C., Vermillion, J. R., Doyle, J., Chang, J. J. & Leatherwood, E. C. (1971) The effect of controlled oral hygiene procedures on the progression of periodontal disease in adults: results after third and final year. Journal of Periodontology 42, 152-160.
- Usher, P. J. (1975) Oral hygiene in mentally handicapped chil-

dren. A pilot study of the use of chlorhexidine gel. *Brit. Dental Journal* 138, 217-221.

Waerhaug, J. (1966) Epidemiology of periodontal disease. In *World Workshop in Periodontics*. Ed. Ramfjord, S. P., Kerr, D. A. & Ash, M. M., 179-221. *American Academy of Periodontology & University of Michigan*.

Winrow, M. J. (1973) Metabolic studies with radiolabelled - chlorhexidine in animals and man. *Journal of Periodontal Research* 8, Suppl. 12, 45-48.