Estudo dos efeitos do gluconato de clorexidina a 0,5% e 5% na mucosa oral de ratos wistar

Study of the effects of 0,5% and 5% chlorhexidine gluconate on oral mucosa of Wistar rats

Leão Pereira Pinto*
Lélia Batista de Souza*
Moisés Balduino Solano Lagrange**
Lêda Bezerra Quinderé Cardoso***
Maria da Conceição Andrade***

RESUMO

No presente estudo foi avaliado o efeito do gluconato de clorexidina a 0,5% e 5,0 % na mucosa oral de ratos Wistar. A aplicação tópica desta droga foi realizada no assoalho da boca de 30 animais divididos em 3 grupos, sacrificados nos intervalos de 15 e 30 dias. O exame clínico revelou hiperceratose, inflamação e úlceras. O exame microscópico revelou hiperceratose, paraceratose, acantose, exulceração, ulceração, aumento da vascularização e do infiltrado inflamatório, além da formação de microtrombos.

PALAVRAS-CHAVE

Gluconato de clorexidina; Mucosa oral

INTRODUÇÃO:

A utilização de substâncias anti-sépticas na mucosa oral tem sido freqüentemente recomendada. Segundo MENDES et al. (1995) a clorexidina tem demonstrado bons resultados como agente anti-séptico de amplo espectro, por suas propriedades fungicida e bactericida para microorganismos Gram-positivos e Gram-negativos, amplamente testada e extensivamente empregada. Somente em 1959 ela foi introduzida para uso odontológico no controle de placa dentária e para anti-sepsia das mãos dos cirurgiões e do campo cirúrgico extra oral (FARDAL, TURNBULL, 1986).

Na década dos anos 70 o seu uso começou a decrescer em decorrência de trabalhos apontando distúrbios funcionais e estéticos envolvendo a mucosa oral e dentes como indicaram FLOTRA (1973), ERIKSEN, GJERMO (1973).

Este produto se apresenta sob as formas de acetato, cloridrato e digluconato de clorexidina (LINDHE, KARRING, LANG, 1999). Para MENDES et al (1995) a solução digluconato de clorexidina é a mais indicada por ser solúvel na água, apresentar baixa toxidade e se mostrar como um agente químico seguro, se utilizada corretamente.

Segundo SANZ, NEWMAN (1989), a clorexidina para uso odontológico pode obedecer a diferentes concentrações. A mais freqüentemente utilizada nos Estados Unidos é a solução de gluconato de clorexidina a 0,12%, com pH de 5,5, enquanto que, na Europa, a concentração recomendada é de 0,2% (SEGRETO et al, 1986).

MANSON, ELEY (1999) relatam que enxágue de clorexidina a 0,2% evita o desenvolvimento de gengivite experimental após procedimentos de higiene oral. Conforme afirmam os autores o seu uso é útil por períodos curtos de até duas semanas.

Pelos estudos de MACKENZIE et al, (1976) e GOLDSCHMIDT, COGEN, TAUBMAN (1977), as células do epitélio oral podem apresentar alterações morfológicas quando submetidas à ação da clorexidina.

As conclusões de LASCALA, MOUSSALLI (1995) revelaram que a adsorção pela mucosa oral não é durável, porque a contínua descamação provoca perda do seu efeito inibidor sobre os microorganismos da região.

Os efeitos da clorexidina a 0,12% foram observados na cicatrização de feridas em ratos, por SHAHAN, CHUANG, BRENNAN et al (1993), ocasião em que constataram a redução do tempo de cicatrização no grupo experimental, quando comparado com o grupo controle.

HELLMS, DELLA-FERA, MOTT (1995) relataram que a clorexidina a 0,12%, altera temporariamente a qualidade do paladar, especialmente no que se refere a salgado. Segundo estes autores isto se deve a forte ligação da molécula da clorexidina às células epiteliais da mucosa oral.

Pesquisando a incidência de complicações infecciosas relacionadas a implantes, LAMBERT MORRIS, OCHI (1997), observaram que o uso da clorexidina a 0,12 %, no pós-operatório imediato, pode reduzir esta incidência, graças a sua ação sobre a parede bacteriana.

MENDES, ZENÓBIO, PEREIRA (1995) constataram através de experimentos que a clorexidina tem alta substantividade, uma vez que se liga aos tecidos da cavidade oral, por aproximadamente 12 horas. É lentamente liberada dos seus sítios de ligação, os íons cálcio presentes na saliva, mantendo, assim, por tempo prolongado, o seu efeito antimicrobiano. Acrescentam, ainda, que a proporção do produto retido está relacionada com a concentração e o volume utilizado. Seu efeito é local e se ingerida, liga-se às superfícies da mucosa gastro-intestinal, com pouca capacidade de absorção.

A ligação da clorexidina aos tecidos da cavidade oral pode se dar em decorrência de cargas opostas entre ela e as superfícies das estruturas orais. A exemplo temos a mucosa oral coberta por proteínas ácidas (carregadas negativamente), enquanto que a clorexidina possui carga positiva que, presumivelmente, é adsorvida a essas superfícies (GIERTSEN, SCHEIE ,1995).

Este experimento tem por objetivo avaliar em um modelo animal as alterações clínicas e morfológicas da mucosa do assoalho bucal em ratos Wistar, frente a aplicação tópica de gluconato de clorexidina a 0,5 e 5,0%, para melhor entendimento do seu efeito sobre as células do tecido epitelial e conjuntivo que constituem esta mucosa.

Trabalho apresentado na 16ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica/SBPqO
*Professor Doutor da Disciplina de Patologia Oral da Faculdade de Odontologia e do Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral-UFRN
**Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral-UFRN
*** Doutora pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral-UFRN

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado estudo experimental, descritivo, empregando-se 30 ratos machos do tipo "novergicus, albinus, Rodentia Mammalia", linhagem Wistar, com 45 dias de vida e pesando em média 223 gramas. Esta amostra foi dividida em 6 grupos, conforme especificado no Quadro 1.

A aplicação das substâncias foi realizada com o auxílio de cotonete, fazendo-o deslizar suavemente sobre a superfície da mucosa do assoalho da boca, no sentido ântero-posterior 5 vezes ao dia, durante 15 e 30 dias do experimento. Estes procedimentos foram executados diariamente. Ao final dos períodos de exposição correspondentes a 15 e 30 dias, foi realizado exame clínico minucioso da mucosa oral de cada animal, com o auxílio de uma lupa, sendo anotadas as alterações evidenciadas para cada animal.

Em seguida, os animais foram sacrificados e, os espécimes obtidos da mucosa foram imersos em solução de Formol-Álcool-Ácido conforme preconiza FERRI (1955), durante 48 horas, com subsequente processamento laboratorial para coloração pela técnica da Hematoxilina-Eosina (H/E).

Os espécimes foram examinados histologicamente em microscopia de luz para verificar a presença ou não das seguintes alterações: hiperceratose, paraceratose, ulceração, exulceração, vacuolização, acantose, infiltrado inflamatório, aumento da vascularização e microtrombos, na área correspondente a aplicação da substância-teste.

Quadro 1. *Distribuição dos grupos de acordo com a solução empregada e os intervalos de tempo estudados.*

GRUPOS	SOLUÇÃO	TEMPO DE APLICAÇÃO/DIAS
G1	Clorexidina 0,5%	15
G2	Clorexidina 0,5%	30
G3	Clorexidina 5,0%	15
G4	Clorexidina 5,0%	30
G5	Soro fisiológico	15
G6	Soro fisiológico	30

Fonte: *Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral – UFRN-1996*

Tabela 1: *Alterações clínicas observadas nos grupos segundo o tipo da ocorrência e intervalos de tempo correspondentes.*

		ALTERAÇÕES CLÍNICAS / OCORRÊNCIA					
GRUPOS	INTERVALO DE TEMPO	HIPERCERATOSE		INFLAMAÇÃO		ULCERAÇÃO	
		Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente
G1 - (0,5%)	15 dias	02	03	-	05	-	05
G2 - (0,5%)	30 dias	01	04	-	05	-	05
G3 - (5,0%)	15 dias	02	03	02	03	01	04
G4 - (5,0%)	30 dias	05	-	05	-	02	03
G5 - (0,9%)	15 dias	01	04	-	05	-	05
G6 - (0,9%)	30 dias	01	04	-	05	-	05
TOTAL		12	18	07	23	03	27

Fonte: *Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral – UFRN.*

Tabela 2. *Ocorrência das alterações histológicas observadas no tecido epitelial nos diversos grupos, segundo a solução e intervalo de tempo da aplicação.*

		ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS / INTERVALO DE TEMPO											
Solução Utilizada	Ocorrência	Hiperceratose		Paraceratose		Ulceração		Exulceração		Vacuolização		Acantose	
		15	30	15	30	15	30	15	30	15	30	15	30
Clorexidina	Ausente	03	02	-	-	05	05	04	05	-	-	-	01
0,5%	Presente	02	03	05	05	-	-	01	-	05	05	05	04
Clorexidina	Ausente	-	-	01	-	04	03	03	05	-	-	-	-
5%	Presente	05	05	04	05	01	02	02	-	05	05	05	05
Soro fisiológico	Ausente	04	01	-	-	05	05	03	04	04	-	02	-
0,9%	Presente	01	04	05	05	-	-	02	01	01	05	03	05

Fonte: *Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral – UFRN.*

RESULTADOS

Avaliação clínica:

Nos grupos de animais submetidos a clorexidina a 0,5% observou-se clinicamente que, independentemente do tempo, ocorreu hiperceratose em 03 animais. (Tabela 1).

Nos grupos que receberam a clorexidina a 5,0% , evidenciou-se hiperceratose em 07 animais, inflamação em 07 e, ulceração, em 03. Tais alterações se mostraram mais ocorrentes, nos casos com intervalo de tempo maior. (Tabela 1)

Para os Grupos Controle, verificou-se que a hiperceratose, nos dois intervalos de tempo, apenas foi constatada em 02 casos. (Tabela 1).

Avaliação histológica:

Grupo 1. Clorexidina a 0,5% (15 dias)

Na avaliação microscópica foi evidenciado nos espécimes deste grupo que no tecido epitelial havia presença de 02 casos com hiperceratose, 05 casos com paraceratose, 01 caso com exulceração, 05 casos com vacuolização e 05 casos com acantose. O conjuntivo subjacente exibiu infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear em 05 casos. (Tabela 2 e 3, Figura 1). As demais alterações não foram evidenciadas.

Grupo 2. Clorexidina a 0,5% (30 dias)

As amostra obtidas neste grupo exibiram no tecido epitelial 03 casos com hiperceratose, 05 casos com paraceratose, 05 casos com vacuolização e 04 casos com acantose. O conjuntivo subjacente exibiu infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear em 05 casos. Somente 01 espécime apresentou aumento da vascularização e formação de microtrombos. (Tabelas 2, 3).

Grupo 3. Clorexidina a 5,0% (15 dias)

No material deste grupo constatou-se no epitelio a presença de áreas com hiperceratose em 05 casos, paraceratose em 04 casos, ulceração em 01 caso, exulceração em 02 casos, vacuolização em 05 casos e acantose em 04 casos. No conjuntivo subjacente, observou-se infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear em 05 casos. Houve aumento de vascularização em 02 casos (Tabelas 2, 3).

Grupo 4. Clorexidina a 5,0% (30 dias)

Neste grupo constatou-se hiperceratose em 05 casos, paraceratose em 05 casos, ulceração em 02 casos, vacuolização em 05 casos e acantose em 05 casos. No conjuntivo subjacente, observou-se intenso infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear em 05 casos. Houve aumento de vascularização em 02 casos e formação de microtrombos em 03 casos. (Tabelas 2, 3,

Tabela 3. *Ocorrências das alterações histológicas observadas no tecido conjuntivo, de acordo com os grupos a solução utilizada e o intervalo de tempo da aplicação.*

ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS / INTERVALOS DE TEMPO							
Solução utilizada	Ocorrência	Inflamação		Aumento de vascularização		Microtrombos	
		15 dias	30 dias	15 dias	30 dias	15 dias	30 dias
Clorexidina 0,5%	Ausente	-	-	05	04	05	04
	Presente	05	05	-	01	-	01
Clorexidina 5%	Ausente	-	-	03	02	05	02
	Presente	05	05	02	03	-	03
Soro Fisiológico 0,9%	Ausente	-	-	05	05	05	05
	Presente	05	05	-	-	-	-

Fonte: *Programa de Pós-Graduação em Patologia Oral – UFRN*

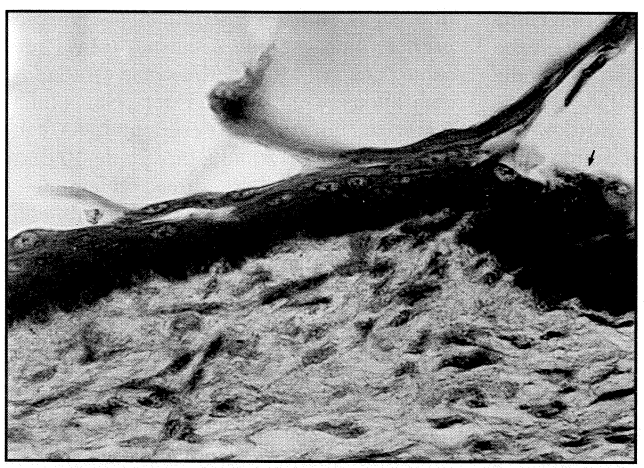

Figura 1*: Grupo experimental com clorexidina a 0,5% por 15 dias. Destaque para área de epitélio com exulceração. H/E (200x).*

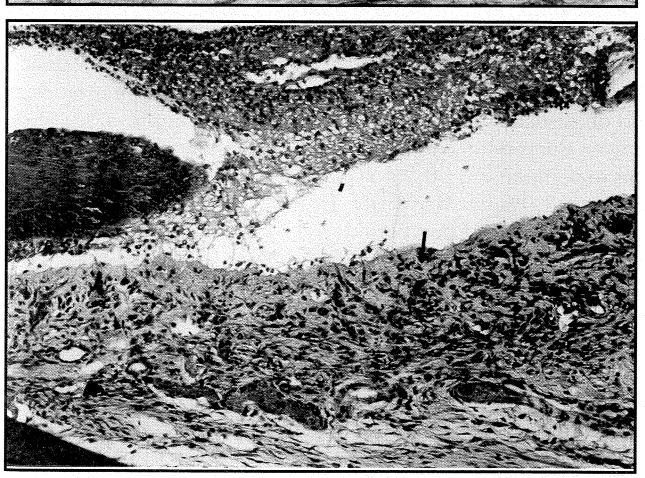

Figura 2*: Grupo experimental com clorexidina a 5,0% por 30 dias. Área com ulceração destaque. Destaque para a reação de granulação, intenso infiltrado inflamatório, predominantemente mononuclear (seta) e aumento da vascularização (cabeça de seta). H/E (100x).*

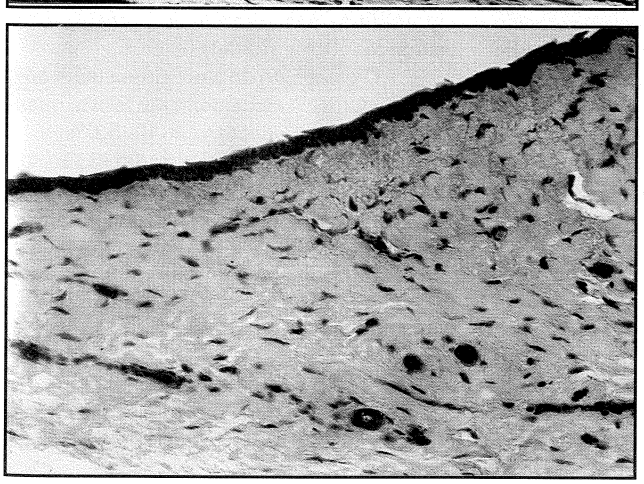

Figura 3*: Grupo controle com Soro Fisiológico a 0,9% por 30 dias. Integridade do tecido epitelial e escassas células inflamatórias no tecido conjuntivo denso. H/E (40x).*

Figuras 2 e 3). As demais alterações não foram evidenciadas.

Grupo 5. Soro Fisiológico (15 dias)

Neste grupo o material examinado mostrou hiperceratose em 01 caso, paraceratose em 05 casos, exulceração em 02 casos, vacuolização em 01 caso e acantose em 03 casos. O tecido conjuntivo subjacente não exibiu alterações. (Tabelas 2, 3)

Grupo 6. Soro Fisiológico (30 dias):

Os espécimes analisados apresentaram hiperceratose em 04 casos, paraceratose em 05 casos, vacuolização em 05 casos, acantose em 05 casos e exulceração em 01 caso. No tecido conjuntivo subjacente observou-se infiltrado inflamatório mononuclear em 05 casos. As demais alterações não foram evidenciadas. (Tabelas 2, 3, Figura 4)

Análise estatística:

Aplicado o teste do qui-quadrado nos resultados da avaliação clínica, este mostrou que a hiperceratose, inflamação e ulceração não apresentaram diferenças estatisticamente significantes, muito embora a hiperceratose tenha mostrado uma maior expressão à medida em que a concentração da clorexidina e o tempo de exposição foram aumentados.

Quando da análise dos resultados histológicos esta mostrou que a hiperceratose, paraceratose e acantose, embora presentes em todos os grupos analisados, não expressaram graus de significância. A exulceração não mostrou diferença significativa entre os grupos estudados e, a ulceração, observada com pouca freqüência e unicamente nos grupos que usaram a clorexidina a 5%, não expressaram diferença significativa entre os seus valores.

A vacuolização foi observada em todos os grupos, sendo mais severa naqueles que utilizaram a concentração de clorexidina a 5%, alcançando um grau de significância de $p=0.003$, indicando a forte relação entre o tempo e concentração da droga.

O aumento da vascularização foi observado nos grupos que utilizaram a clorexidina a 5% com maior freqüência no grupo de 30 dias. Nos grupos de 0,5% ocorreu um caso, enquanto nos grupos controles, nenhum. O grau de significância alcançado foi de $p=0.085$ indicando tendência desta condição aumentar com o aumento da concentração. A formação de microtrombo foi observada, predominantemente, nos grupos experimentais que utilizaram a concentração de 5%, alcançando um grau de significância de $p=0,080$.

O infiltrado inflamatório, com exceção do grupo controle com tempo de 15 dias, fez-se presente nos demais grupos. O grau de significância foi de $p=0.003$, revelando diferenças altamente significativas entre os grupos estudados.

DISCUSSÃO

A utilização de meios preventivos que visem minimizar os efeitos de agressões que incidem sobre a mucosa oral, devem ser postos em prática e a clorexidina por ser um anti-séptico confiável, pode ser empregada com essa finalidade. Pelos estudos de LINDHE, KARRING, LANG (1999) a clorexidina se mostra mais eficaz como agente preventivo do que como agente terapêutico.

Em 1959 foi introduzida para uso odontológico (FARDAL, TURNBULL 1986), entretanto tornou-se pouco aceitável em decorrência de trabalhos relatando distúrbios funcionais e estéticos em estruturas bucais (FLOTRA et al, 1973, ERIKSEN, GJERMO, 1973). Existem relatos de HELLMS, DELLAFERA, MOTT (1995), da capacidade que a solução de clorexidina tem em desenvolver reações colaterais. Para outros autores, no entanto, os efeitos benéficos da solução de clorexidina a 0,12%, em uso tópico, tem-se mostrado eficiente no tratamento de feridas e de infecções (SHAHAN, CHUANG, BRENNAN 1993), LAMBERT, MORRIS, OCHI, 1997). Na atualidade, essa substância tem sido amplamente recomendada com restrições, somente, quanto a concentração e o uso.

Na Europa, a concentração recomendada é de 0,2% e, nos Estados Unidos, é de 0,12% conforme SANZ, NEWMAN (1989), ambas na forma de gluconato.

Conforme citam SEGRETO et al, (1986), SANZ, NEWMAN, (1989), a clorexidina para uso odontológico pode obedecer a diferentes concentrações. Com base nesses relatos resolvemos utilizar esta solução nas concentrações de 0,5 e 5% neste trabalho, visando identificar evidências mais fortes de sua ação sobre a mucosa dos animais em estudo.

Observamos com a aplicação do gluconato de clorexidina nesta pesquisa que a hiperceratose esteve presente em todos os grupos estudados. Clinicamente esta alteração tornou-se mais intensa no grupo com clorexidina a 5,0% no intervalo de 30 dias.

Nossos resultados comprovaram que o uso da clorexidina na concentração de 5,0%, nos intervalos de exposição de 15 e 30 dias, aplicada sobre a mucosa do assoalho da boca de ratos Wistar, promoveu a formação de úlcera.

Neste estudo, a inflamação não foi evidenciada, clinicamente, quando se empregou a clorexidina à 0,5% nos intervalos de 15 e 30 dias, apesar de que, do ponto de vista histológico tenha sido constatada a presença de escasso infiltrado linfoplasmocitário na área de aplicação da solução, infiltrado este que se tornou um pouco mais intenso no intervalo de 30 dias. Na concentração de 5,0%, ocorreu a formação de áreas eritematosas e inchaço com localização adjacente aos processos ulcerativos, sendo mais severa no intervalo de 30 dias.

FLOTRA et al (1973), relataram que a clorexidina em concentração maior que 2,0% em mucosa oral de seres humanos provoca a formação de úlceras. Segundo MENDES, ZENÓBIO, PEREIRA (1995), a clorexidina quando usada em solução a 0,12%, por um minuto, duas vezes ao dia, é um anti-séptico eficiente e de baixa toxidade e na forma de gel a 1%, é recomendada a sua aplicação por cinco minutos uma vez ao dia, durante duas semanas.

Histologicamente, a paraceratose foi uma ocorrência verificada em todos os grupos porém não houve diferença estatisticamente significante entre os mesmos. Tais resultados foram semelhantes aos obtidos por MACKENZIE et al (1976), em estudo realizado no palato e gengivas de humanos, empregando clorexidina na concentração de 0,2%.

É possível que a ação friccional do cotonete usado na aplicação da clorexidina, tenha contribuído para a ceratinização do local, uma vez que foi observada, também, a ocorrência de hiperceratose e paraceratose nos grupos que foram submetidos ao soro fisiológico. Para REGEZI, SCIUBBA (2000) e BORAKS (1996), o ato friccional sobre a mucosa oral pode resultar em lesão hiperceratótica.

Pelos nossos estudos, à vacuolização verificada no epitélio da mucosa do assoalho da boca dos ratos, mostrou haver diferenças significativas entre os grupos experimentais que receberam a substância a 5,0%, mostrando que, no intervalo de tempo maior, as células epiteliais apresentaram forma mais severa desta alteração. Este fato, ao nosso ver, pode constituir o resultado da inibição da síntese protéica relatado por GOLDSCHMIDT, COGEN, TAUBMAN (1977) ante a ação da clorexidina.

A acantose não ocorreu com diferenças significativas entre os grupos estudados. É possível que a atividade friccional do cotonete associada à ação da substância teste tenha contribuído para o espessamento da camada espinhosa.

A exulceração evidenciada, em grande parte da amostra dos grupos experimentais, poderia representar o efeito deletério da droga sobre a mucosa oral, fato que contribuiu para diminuir a sua substantividade. Pelos relatos de LASCALA, MOUSSALLI (1995) a descamação epitelial da mucosa oral torna a retenção da clorexidina menos durável.

A ulceração, apresentou tendência a tornar-se mais freqüente nos casos em que houve o aumento da concentração de clorexidina e nos intervalos de tempo maiores.

A formação de microtrombos não apresentou diferenças significativas. A sua ocorrência virificou-se nos grupos que apresentaram processos ulcerativos especialmente no intervalo de tempo maior. Nos estudos realizados por LASCALA, MOUSSALLI (1995) eles comentam que Lindhe et al observaram que hemólise, granulocitose intravascular e formação de trombos foram observados em hamsters com a aplicação de clorexidina a 0,2%, esclarecendo no entanto que esses distúrbios não foram verificados quando o epitélio estava intacto. Este fato foi também comprovado em nosso trabalho.

Quanto ao infiltrado inflamatório, houve diferenças altamente significativas entre os grupos, uma vez que o mesmo estava presente nos grupos experimentais estudados, com intensa concentração de células inflamatórias, no grupo experimental, na concentração de 5,0%, no intervalo de 30 dias, evidenciando-se, desta forma, o efeito deletério da solução de clorexidina quando utilizada em altas concentrações.

Pelos estudos de GOLDSCHMIDT, COGEN, TAUBMAN (1977) as células epiteliais podem se alterar morfologicamente quando submetidas a ação da clorexidina. Não obstante essa afirmativa, ao nosso ver, a clorexidina é um anti-séptico de boa qualidade e, os seus efeitos colaterais, quando presentes, guardam relação de dependência com a concentração, razão pela qual preconizamos a sua utilização na clínica odontológica, desde que sejam guardadas as devidas precauções no tocante a sua concentração, sendo recomendada a 0,12% ou a 0,2% segundo SANS, NEWMAN (1989) e MANSON, ELEY (1999), respectivamente, por período não superior a duas semanas, conforme MANSON, ELEY (1999).

CONCLUSÕES

Dos resultados obtidos no presente trabalho, realizado no assoalho da mucosa da boca de ratos Wistar, pode-se concluir que:

1. Existe marcada diferença entre os efeitos obtidos com o gluconato de clorexidina, nas diferentes concentrações estudadas (0,5 e 5,0%).
2. O gluconato de clorexidina tem capacidade citotóxica evidentemente lesiva, quando utilizado na concentração de 5,0%;
3. O baixo poder de agressão do gluconato de clorexidina usado na concentração de 0,5%, permite inferir que a solução nesta concentração tem valor terapêutico.
4. O gluconato de clorexidina pode exercer ação lesiva, na dependência de sua concentração e do tempo da aplicação.

ABSTRACTS

A study was done to evaluate the effecct of 0,15% and 5% chlorhexidine gluconate

on the oral mucosa of Wistar rats. Topical application of this drug was performed on the floor of the mouth of 30 animals with intervals of 15 and 30 days. Clinic examination revealed hiperkeratosis, inflamation and ulcers. The microscopic aspect showed hiperkeratosis, parakeratosis, acanthosis, exulceration and ulcerations, intense both vascularity, inflammatory infiltrated and microthrombi formation.

KEYWORDS

Chlorhexidine gluconate; Oral mucosa

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ERIKSEN, H. M.; GJERMO, P. Incidence of stained tooth surface in student using chlorhexidine- containing dentifrices. **Scand. J. Dent. Res.** , Copenhagen, v. 18, p.533-537. 1973.

FARDAL, O.; TURNBULL, R. S. A review of the literature on use of chlorhexidine in dentistry. **J.Am.Dent.Assoc.**,Chicago, v. 112, p. 863-869, June, 1986.

FERRI, A. G. **Contribuição para o estudo da citofisiologia dos mastócitos**.1955. 63p. Dissertação (Mestrado em Patologia Oral) –Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia São Paulo.

FLOTRA, L. et al. Side effects of chlorhexidine mouth washes. Scand **J. Dent. Res.**,Washington, v.8,suppl.12, p.41-44, 1973.

GIERTSEN, E.; SCHEIE, A. A. Effects of chlorhexidine-fluoride mouthrinses on viability, acidogenic potential, and glycolytic profile of established dental plaque. **Caries Res.** Basel, v. 29, p. 181-187, 1995.

GOLDSCHMIDT, P.; COGEN, R. ; TAUBMAN, S. Cytopathologic effects of on chlorhexidine human cells. **J. Periodontol.** , Chicago, v.48, n.4, p. 212-215.Apr., 1977.

HELLMS, J. A.; DELLA-FERA, M. A.; MOTT, A. E. et al. Effects of chlorhexidine on human taste perception. **Archs. Oral Biol.** , Oxford, v. 40, n. 10, p. 913-20, 1995.

LAMBERT, P. M.; MORRIS, H. F.; OCHI, S. The influence of 0.12% chlorhexidine digluconate rinses on the incidence of infections complications and implant success. **J. Oral Maxillofac Surg,** Philadelphia, v. 55,Supll 5, p. 25-30, 1997.

LASCALA, N. T.; MOUSSALLI, N. H. Higienização bucal. In:_____. **Compêndio terapêutico periodontal.** São Paulo: Artes Médicas, 1995. p. 263-264.

LINDHE, J. ; KARRING, T.; LANG, N. P., **Tratado de periodontia clínica e implantologia oral.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999, p. 342-46.

MACKENZIE, I. C. et al. Two years oral use of chlorhexidine in man. V. effects on stratum corneum of oral mucosa. **J. Periodontal Res.** , Copenhagen, v. 11, p. 165-171, 1976.

MANSON, J. D.; ELEY, B. M. Abordagem quimioterápica no tratamento periodontal. In: _____. **Manual de periodontia.** São Paulo: Livraria Santos Editora, 1999, p. 176.

MENDES, M. M. S. G.; ZENÓBIO, E. G.; PEREIRA, A.L. Agentes químicos para controle de placa bacteriana. **Periodontia**, São Paulo, p. 253-256, jul./dez., 1995.

REGEZI, J. A.; SCIUBBA, J.J. Lesões brancas. In:_____. **Patologia bucal.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000, p.80.

SANZ, M.; NEWMAN, M. G. Clinical enhancement of post-periodontal surgical therapy by a 0.12% chlorhexidine gluconate mouthrinse. **J. Periodontol.** , Chicago, v. 60, p. 570-576, 1989.

SEGRETO, V. A. et al. A comparisons of mouthrinses containing two concentrations of chlorhexidine. **J. Periodontal. Res.** , Copenhagen, v. 21, p. 23-32, 1986.

SHAHAN, M. H. et al. The effect of chlorhexidine irrigation on tensile wound strength. **J. Periodontol.**, Chicago, v. 64, p. 719-722, Aug., 1993.

Endereço para correspondência:
Profa. Lélia Batista de Souza
Departamento de Odontologia/UFRN
Av. Salgado Filho, 1787, Lagoa Nova
59056-000 - Natal/RN