

# O USO DA CLOREXIDINA EM PERIODONTIA

## UMA REVISÃO DE LITERATURA

### Chlorhexidine use periodontics A literature Review

Ivana Ferreira Gomes Rodrigues\*  
Enilson Antônio Sallum\*\*  
Francisco Humberto Nociti Júnior\*\*  
Sérgio de Toledo\*\*  
Cristine Miron Stefani\*\*\*

#### RESUMO

Devido à etiologia bacteriana das doenças periodontais, os agentes antimicrobianos têm sido empregados na prevenção e no tratamento da doença periodontal. A clorexidina é um dos agentes mais utilizados com este propósito. O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão da literatura sobre três dos métodos de aplicação pelos quais a clorexidina é mais utilizada na terapia periodontal.

#### UNITERMOS

Clorexidina, Tratamento periodontal, Irrigação subgingival, Bochecho, Dispositivo de liberação lenta.

#### INTRODUÇÃO

A doença periodontal é uma infecção oral que acomete os tecidos de suporte dentais e que tem como fator etiológico primário a placa bacteriana<sup>27</sup>. O tratamento periodontal tem como objetivo eliminar ou controlar a placa supra e subgingival. Porém, as dificuldades em se realizar um controle mecânico efetivo dos sítios com bolsas periodontais profundas são evidentes<sup>28,38</sup>. Nesses casos, o uso de antimicrobianos foi instituído como forma de superar as limitações da terapia periodontal mecânica.

Sendo a clorexidina o agente antiplaca de maior eficácia comprovada<sup>13</sup>, o objetivo deste trabalho foi revisar a literatura sobre o uso deste anti-séptico na terapia periodontal.

#### REVISÃO DA LITERATURA

A clorexidina é um agente catiônico da família das bis-biguanidas que se liga à carga negativa da parede celular bacteriana causando alteração no equilíbrio osmótico, levando à lise da mesma<sup>7,16,18</sup>. Uma de suas principais qualidades é a substantividade, ou a acentuada capacidade da clorexidina se adsorver aos dentes, língua e mucosa oral, ligando-se reversivelmente aos mucopolissacarídeos salivares e à hidroxiapatita, sendo posteriormente liberada na cavidade oral em níveis

terapêuticos<sup>20,29,30,31</sup>. Além de inibir a aderência da bactéria à película adquirida e a aderência de bactérias entre si<sup>4,18</sup>, possui ação contra bactérias gram-positivas, gram-negativas e fungos<sup>7,15,26</sup>.

Em 1974, GJERMO<sup>14</sup> relatou que a quantidade de clorexidina retida na cavidade oral influencia no efeito de inibição do biofilme e a concentração, no manchamento<sup>8,14</sup>. CUMMING & LÖE<sup>8</sup> (1973) mostraram que um maior volume combinado a uma menor concentração de clorexidina é efetivo no controle do biofilme e reduz o efeito local adverso, como o manchamento. Em altas concentrações, a clorexidina tem ação bactericida, mas em concentrações baixas (como a obtida através da liberação gradual dos sítios onde adsorveu) pode ser bacteriostática aos microorganismos susceptíveis, ou prevenir sua aglutinação<sup>29</sup>.

A clorexidina pode ser utilizada associada à terapia periodontal através de diversos meios, como em soluções para bochecho, agente irrigador subgingival ou em dispositivos de liberação lenta (chip de clorexidina). Cada um deles será discutido separadamente.

#### SOLUÇÃO DE CLOREXIDINA PARA BOCHECHO

Em 1970, LÖE & SCHIOTT<sup>26</sup> demonstraram que, na ausência da limpeza mecânica, dois bochechos diários de 10ml

\*Mestranda em Periodontia pela FOP-UNICAMP - SP

\*\*Professores da área de Periodontia da FOP-UNICAMP - SP

\*\*\*Mestre e Doutora em Periodontia pela FOP-UNICAMP - SP

de uma solução aquosa de clorexidina a 0,2% inibiam a formação da placa bacteriana supragengival e o desenvolvimento de gengivite experimental em seres humanos. FLORTA et al.<sup>12</sup> (1972) mostraram que a clorexidina reduzia a formação da placa bacteriana, mas não inibia totalmente a sua formação na presença de cálculo e placa subgengival.

ADDY et al.<sup>1</sup> (1991) testaram a magnitude e a duração da redução das bactérias salivares após a utilização de bochecho de clorexidina com três diferentes concentrações, obtendo resultados semelhantes com as soluções a 0,2% e 0,12%, e verificando com a concentração a 0,1% a menor eficácia.

GJERMO<sup>13</sup> (1989) considerou a clorexidina como o antimicrobiano para bochecho mais efetivo, pela eficiente inibição da placa bacteriana e prevenção de gengivite<sup>18,26,31</sup> e pela alta substantividade<sup>29,30,31</sup>. ADDY & RENTON-HARPER<sup>2</sup> (1996) enfatizaram a necessidade do uso da clorexidina no tratamento periodontal cirúrgico e não-cirúrgico e no pós-operatório imediato, por sua ação bacteriostática facilitar a cicatrização na fase pós-operatória e pela garantia do controle de placa, já que o desconforto pós tratamento pode comprometer a higiene bucal caseira<sup>2,31</sup>. Pesquisas utilizando carbono radiativo para verificar a retenção da clorexidina na cavidade bucal mostraram que 24 horas após a sua aplicação ainda pode ser encontrada na saliva<sup>14,15</sup>. A retenção foi atribuída à sua afinidade aos grupos sulfato e ácidos encontrados na placa bacteriana, lesões cariosas, película adquirida e parede celular bacteriana, dependendo da concentração e do tempo, não sendo influenciada pela temperatura e pH da solução<sup>15</sup>.

O bochecho de clorexidina, apesar de apresentar-se eficiente no controle de placa, da gengivite e no pós-operatório<sup>2,11,15,26</sup>, não tem efeito sobre o biofilme subgengival<sup>41</sup>. Também pode provocar efeitos colaterais reversíveis, como manchas extrínsecas após uso prolongado<sup>15,26</sup>, concedendo uma coloração marrom-amarelada aos tecidos da cavidade bucal, principalmente na placa, nas regiões interproximais e cervicais dos dentes<sup>16,31</sup>, em restaurações de resina e na superfície da língua<sup>15</sup>, e aumentar o acúmulo de cálculo<sup>31</sup>. Além das manchas, a clorexidina pode afetar temporariamente as sensações gustativas<sup>11</sup>. Também foi relatado o aparecimento de lesões descamativas na mucosa<sup>11,31</sup> como efeito adverso<sup>4,31</sup>. Na população em geral, reações alérgicas à clorexidina são raras, tendo sido

observadas, entretanto, em descendentes de japoneses<sup>36</sup>.

## IRRIGAÇÃO SUBGENGIVAL COM SOLUÇÃO DE CLOREXIDINA

A dificuldade de realizar uma instrumentação adequada em bolsas periodontais profundas<sup>38</sup>, levou à tentativa de aplicação subgengival de antimicrobianos como coadjuvante da raspagem e alisamento radicular<sup>30,32</sup>.

Com o objetivo dos antimicrobianos atingirem porções mais profundas no interior das bolsas periodontais, surgiram diversos sistemas de irrigação, como seringas<sup>32</sup> e dispositivos de liberação lenta<sup>21,23,33</sup>.

CUMMING & LÖE<sup>8</sup> (1973), sabendo ser o bochecho de clorexidina clinicamente benéfico, mas apresentando efeitos indesejáveis, iniciaram os estudos da clorexidina como solução irrigadora, relatando ser esse o método de preferência para o uso na cavidade oral.

BOLLEN & QUIRYNEN<sup>4</sup> (1996) mostraram que o uso da clorexidina a 2% como solução irrigadora subgengival promoveu um decréscimo nas porcentagens de espiroquetas e de microorganismos móveis, assim como um aumento na quantidade de cocos nas primeiras quatro semanas, dados também encontrados com a concentração de 0,2%. Na solução irrigadora a 2%, este quadro bacteriano permaneceu estável pelos seis meses seguintes, enquanto com a concentração de 0,2% permaneceu estável apenas por quatro semanas. Entretanto, BRAATZ et al.<sup>5</sup> (1985) mostraram que o uso da clorexidina a 2% diariamente para irrigação subgengival não apresentou melhores resultados do que os obtidos somente com a raspagem e alisamento radicular.

A aplicação da clorexidina como solução irrigadora foi testada em diferentes concentrações (0,2%<sup>8,32</sup>, 0,5%<sup>6,8</sup>, 2%<sup>4,5,6</sup>) obtendo-se uma diminuição na profundidade da bolsa periodontal e melhora no nível de inserção clínica, com todas elas<sup>6</sup>. LANG & RAMSEIER-GROSSMAN<sup>25</sup> (1981) demonstraram, entretanto, que a concentração não deveria ser menor que 0,02%, porém não sendo essa, necessariamente, a dose mínima para um completo controle de placa.

Alguns autores sugeriram que a redução na profundidade de sondagem observada com a irrigação com solução de clorexidina associada à raspagem e alisamento radicular pode ser devida à contração do tecido gengival<sup>39,40</sup> resultante do efeito da clorexidina sobre a placa supragengival e

não à placa presente no fundo da bolsa; ou pela ação de lavagem, pois a irrigação com qualquer solução irrigadora, por si só, tem efeito sobre a microbiota subgengival e a clorexidina não diferiu quando comparada ao uso da solução salina como substância irrigadora<sup>24</sup>.

Assim sendo, o uso da clorexidina como solução irrigadora subgengival apresenta resultados controversos e efeito limitado<sup>5,24,34,37,39,40</sup>, o que pode ser explicado pelo curto tempo de contato da substância com a superfície radicular, provocando provável redução da substantividade<sup>34</sup>. WADE & ADDY<sup>37</sup> (1989) relataram que, pelo ambiente subgengival ser complexo e o fluido crevicular conter vários componentes carregados negativamente, pode haver redução da ação antimicrobiana da clorexidina quando usada subgengivalmente, e que a ligação da clorexidina com proteínas séricas na presença da inflamação e sangramento pode ser responsável por essa limitação.

## DISPOSITIVOS DE LIBERAÇÃO LENTA DE CLOREXIDINA (PerioChip®)

A mais recente tentativa foi o desenvolvimento de um dispositivo de liberação lenta de clorexidina (PerioChip®). Este dispositivo é biodegradável e contém 2,5 mg de clorexidina em matriz gelatinosa, sendo sua dimensão de 4mm de largura e 5mm de comprimento, tendo 0,35mm de espessura<sup>22,23</sup>, sua remoção não é necessária. Deve ser colocado em bolsas periodontais > 5mm, nas quais libera clorexidina por um período de 7 a 10 dias<sup>7,20,22,23,33</sup>, mantendo concentração média de clorexidina no fluido crevicular de 150 ppm por pelo menos sete dias<sup>20,22</sup>. Deve-se orientar o paciente para continuar a sua higiene oral regular, apenas evitando o fio dental nos primeiros 10 dias nos dentes tratados com PerioChip®, o que poderia deslocá-lo<sup>7,23</sup>. Reações adversas como dor passageira, desconforto e tumefação da gengiva podem ocorrer durante os primeiros dias após a inserção do Chip, devido à inserção mecânica do mesmo na bolsa periodontal<sup>23</sup>. Alterações no paladar, manchamentos e irritação não são esperados<sup>23</sup>.

Duas horas após a inserção do chip, SOSKOLNE et al.<sup>33</sup> (1998) encontraram a concentração de clorexidina no fluido crevicular de 2007 µg/ml, a qual permaneceu em torno de 1400-1900 µg/ml nas 70 horas seguintes. Oito dias após a colocação, a concentração de clorexidina

no fluido crevicular chegou a 125 µg/ml, a mesma que foi relatada por STANLEY et al.<sup>35</sup> (1989) como sendo a concentração inibitória mínima para mais de 99% dos microorganismos presentes na bolsa periodontal.

A sua utilização está indicada para pacientes com periodontite localizada leve a moderada conjuntamente com a terapia mecânica<sup>22,23</sup>. CIANCIO7 (1999) alerta que o chip não deve ser colocado em sítios que apresentem abscesso periodontal, por bloquear a via de drenagem, tendo como resultado um aumento do desconforto do paciente nas primeiras 24 horas após a sua colocação.

JEFFCOAT et al.<sup>20</sup> (1998) e KILLOY<sup>23</sup> (1998) observaram uma significativa redução na profundidade de sondagem no 6º e 9º mês após sua colocação, e no nível de inserção no 9º mês, quando o chip foi utilizado associado à raspagem e alisamento radicular. Redução na profundidade de sondagem > 2mm foi observada em 19,1% das bolsas periodontais no grupo que recebeu as terapias associadas, enquanto que no grupo que recebeu somente a raspagem e alisamento radicular foi observada em 8% dos sítios<sup>20</sup>. Os autores concluíram que o chip de clorexidina foi seguro e eficaz como agente quimioterápico adjunto para o tratamento de periodontite do adulto<sup>20</sup>. AZMAK et al.<sup>3</sup> (2002) realizaram uma pesquisa semelhante utilizando somente dentes anteriores e verificaram que a porcentagem de sítios que reduziram > 2mm na profundidade de sondagem foi de 94,4% na associação do chip à raspagem e alisamento radicular, e de 77,8% nos sítios que receberam somente a raspagem e alisamento radicular.

HEASMAN et al.<sup>17</sup> (2001) compararam a utilização do chip de clorexidina associado à raspagem e alisamento radicular (RAR + PC) com a raspagem e alisamento radicular (RAR) somente, em pacientes com bolsas residuais > 5mm que apresentavam sangramento à sondagem e concluíram que a terapia conjunta (RAR + PC) foi mais efetiva que apenas a raspagem (RAR) nos sítios que não respondiam à terapia de manutenção, sendo estatisticamente significativa somente seis meses após o início da terapia.

## DISCUSSÃO

O uso da clorexidina como solução para bochecho é comprovadamente eficaz<sup>13</sup>. Age inibindo a formação da placa supragengival e prevenindo o desenvolvimento da gengivite<sup>26</sup>, sendo indicado em pós-operatórios, controle de pacientes

ortodônticos e com fixação intermaxilar, deficientes físicos e mentais, ulcerações orais recorrentes, pacientes com doenças sistêmicas com manifestações orais<sup>2,11,20</sup>. Entretanto, sua utilização por um longo período pode levar a efeitos indesejáveis, como manchamento das superfícies dentais e restaurações de resinas, descamação na mucosa e alterações do paladar, limitando o tempo de uso da solução<sup>11,20</sup>. HULL<sup>20</sup> (1980) relatou que o manchamento pode ser devido uma interação entre a clorexidina e várias bebidas como o café e o chá. Em 1982, ELLINGSEN et al.<sup>9</sup> relataram que a formação de manchas pode ser afetada pelo uso de agentes oxidantes ou princípio de redução-oxidação.

O bochecho de clorexidina não evita a formação do biofilme que predispõe a formação do cálculo supragengival (EPSTEIN et al.<sup>10</sup>, 1994), nem exerce efeito direto sobre a microbiota subgengival (WUNDERLICH et al.<sup>41</sup>, 1984) o que resultaria em mudanças nas características destrutivas da doença periodontal crônica<sup>20</sup>. O uso do bochecho com clorexidina não substitui os métodos convencionais de controle de placa, mas provou ser um suplemento útil, apesar dos possíveis efeitos adversos (HULL<sup>20</sup>, 1980).

A irrigação subgengival com clorexidina apresenta resultados limitados<sup>5,24,34,37,39,40</sup>, e o efeito clínico observado por alguns autores<sup>4,6,30,32</sup> pode ser mais devido ao efeito da clorexidina sobre a placa supragengival<sup>39,40</sup>, e pela ação de lavagem<sup>24</sup> que a irrigação, por si só, tem sobre a microbiota subgengival, do que propriamente por sua ação antimicrobiana.

O dispositivo de liberação lenta de clorexidina pode ser a melhor forma para utilização subgengival da clorexidina na periodontia, pois libera clorexidina no interior da bolsa periodontal, mantendo uma concentração satisfatória por um período mínimo de sete dias<sup>20,22,33</sup>. Entretanto, sua utilização é limitada, pois sua aplicação deve ser feita pelo profissional e seu custo é elevado<sup>19,23</sup>. Entretanto, HENKE et al.<sup>19</sup> (2001) relataram que o uso da terapia adjunta reduziu significativamente a indicação de procedimentos cirúrgicos quando comparado à raspagem e alisamento radicular.

## CONCLUSÃO

A clorexidina apresenta utilidade e formas de aplicação distintas na periodontia. Sua administração deve ser feita sob supervisão profissional e seu método de aplicação adaptado à

necessidade específica de cada paciente.

## SUMMARY

Considering the association of dental plaque with initiation and progression of periodontal diseases, antimicrobial agents have been evaluated for prevention and treatment of periodontal disease. The chlorhexidine is one of those anti-plaque agents and has been extensively studied. The aim of this literature review is to present some of the most common methods for the chlorhexidine use at periodontal treatment.

## UNITERMS

Chlorhexidine, Periodontal treatment, Subgingival irrigation, Mouthrinse, Subgingival release device.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADDY, M., JENKINS, S., NEWCOMBE, R. The effect of some chlorhexidine-containing mouthrinses on salivary bacterial counts. **J Clin Periodontol**, v. 18, n.2, p. 90-93, Feb., 1991.
- ADDY, M.; RENTON-HARPER, P. Local and systemic chemotherapy in the management of periodontal disease: an opinion and review of the concept. **J Oral Rehab**, v. 23, p. 219-231, 1996.
- AZMAK, H.; ATILLA, G.; LUOTO, H.; SORSA, T. The effect of subgingival controlled-release delivery of chlorhexidine chip on clinical parameters and matrix metalloproteinase-8 levels in gingival crevicular fluid. **J Periodontol**, v. 73, n. 6, p. 608-615, June, 2002.
- BOLLEN, C.M., QUIRYNEN, M. Microbiological response to mechanical treatment in combination with adjunctive therapy. A review of the literature. **J Periodontol**, v. 67, n. 11, p. 1143-1158, Nov., 1996.
- BRAATZ, L.; GARRETT, S.; CLAFFEY, N.; EGELBERG, J. Antimicrobial irrigation of deep pockets to supplement non-surgical periodontal therapy. II. Daily irrigation. **J Clin Periodontol**, v. 12, n.8, p. 630-638, Sep., 1985.
- BRAY, K.S.; DRISKO, C.L.; COBB, C.M. Adjunctive effects of irrigation with 0,5% and 2% chlorhexidine gel. **J Dent Res**, v. 72, p. 360, abstr 2056. 1993.
- CIANCIO, S.G. Local delivery of chlorhexidine. **Compend Contin Educ Dent**, v. 20, n. 5, p. 427-432, quiz 434,

- May, 1999.
8. CUMMING, B.R.; LÖE, H. Optimal dosage and method of delivering chlorhexidine solutions for the inhibition of dental plaque. **J Periodont Res**, v. 8, n.2, p. 57-62, 1973.
  9. ELLINGSEN, J.E.; ROLLA, G.; ERIKSEN, H.M. Extrinsic dental stain caused by chlorhexidine and other denaturing agents. **J Clin Periodontol**, v.9, p.317-322, 1982.
  10. EPSTEIN, J.; RANSIER, A.; LUNN, R.; SPINELLI, J. Enhancing the effect of oral hygiene with the use of a foam brush with chlorhexidine. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol**, v. 77, n.3, p. 242-247, Mar., 1994.
  11. FLORTA L., GJERMO P., ROLLA G., WAERHAUG J. Side effects of chlorhexidine mouthwashes. **Scand J Dent Res**, v. 79, p. 119-125, 1971.
  12. FLORTA L., GJERMO P., ROLLA G., WAERHAUG J. A 4-month study on the effect of chlorhexidine mouthwashes on 50 soldiers. **Scand J Dent Res**, v. 80, p. 10-17, 1971.
  13. GJERMO, P. Chlorhexidine and related compounds. **J Dent Res**, Washington, v. 68, p. 1602-1608, 1989.
  14. GJERMO, P. Chlorhexidine in dental practice. **J Clin Periodontol**, v. 34, p. 54, 1963. 1974, v.1, n. 3, 143-152.
  15. GJERMO, P., BASSTAD, K., ROLLA, G. The plaque inhibiting capacity of 11 antibacterial compounds. **J Periodont Res** v. 5, n.2, p. 102-109, 1970.
  16. GREENSTEIN G., BERMAN C., JAFFIN R. Chlorhexidine. An adjunct to periodontal therapy. **J Periodontol**, v. 57, n.6, p. 370-377, Jun., 1986.
  17. HEASMAN, P.A., HEASMAN, L., MCCRAKEN, G.I. Local delivery of chlorhexidine gluconate (PerioChip™) in periodontal maintenance patients. **J Clin Periodontol**, v. 28, p. 90-95, 2001.
  18. HENNESSEY, T.D. Some antibacterial properties of chlorhexidine. **J Periodontol Res**, v. 8, p. 61-67, 1973.
  19. HENKE, C.J.; GENCO, R.J.; KILLOY, W.J.; MILLER, D.P.; EVANS, C.J.; FINKELMAN, R.D. An economic evaluation of a chlorhexidine chip for treating chronic periodontitis. **JADA**, v. 132, n. 11, p. 1557-1569, Nov., 2001.
  20. HULL, P.S. Chemical inhibition of plaque. **J Clin Periodontol**, v.7, p.431-442, 1980.
  21. JEFFCOAT, M.K.; BRAY, K.S.; CIANCIO, S.G.; DENTINO, A.R.; FINE, D.H.; GORDON, J.M.; GUNSOLLEY, J.C.; KILLOY, W.J.; LOWENGUTH, R.A.; MAGNUSSON, N.I.; OFFENBACHER, S.; PALCANIS, K.G.; PROSKIN, H.M.; FINKELMAN, R.D.; FLASHNER, M. Adjunctive use of a subgingival controlled-release chlorhexidine chip reduces probing depth and improves attachment level compared with scaling and root planning alone. **J Periodontol**, v.69, n. 9, p. 989-997, 1998.
  22. JEFFCOAT, M.K.; PALCANIS, K.G.; WEATHERFORD, T.W.; REESE, M.; GEURS, N.C.; FLASHNER, M. Use of a biodegradable chlorhexidine chip in the treatment of adult periodontitis: clinical and radiographic findings. **J Periodontol**, v. 71, n. 2, p. 256-262, 2000.
  23. KILLOY, W.J. The use of locally delivered chlorhexidine in the treatment of periodontitis. Clinical results. **J Clin Periodontol**, v. 25, p. 953-958, 1998.
  24. LANDER, P.E.; NEWCOMB, G.M.; SEYMOUR, G.J.; POWELL, R.N. The antimicrobial and clinical effects of a single subgingival irrigation chlorhexidine in advanced periodontal lesions. **J Clin Periodontol**, v. 13, p. 74-80, 1986.
  25. LANG, N.P., RAMSEIER-GROSSMAN, K. Optimal dosage of chlorhexidine digluconate in chemical plaque control when applied by the oral irrigator. **J Clin Periodontol**, v. 8, p. 189-202, 1981.
  26. LÖE, H., SCHIOTT, C.R. The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. **J Periodont Res**, v. 5, n. 2, p. 79-83, 1970.
  27. LÖE, H.; THEILADE, E.; JENSEN, S.B. Experimental gingivitis in man. **J Periodontol**, v. 36, p. 177-187, 1965.
  28. RABBANI, G.M.; ASH, M.M.; CAFFESSE, R.G. The effectiveness of subgingival scaling and root planning in calculus removal. **J Periodontol**, v. 52, p. 119-123, 1981.
  29. RÖLLA, G., LÖE, H., SCHIÖTT, C.R. Retention of chlorhexidine in the human oral cavity. **Arch Oral Biol**, v. 16, p. 1109-1116, 1974.
  30. RÖLLA, G., MELSEN, B. On the mechanism of the plaque inhibition by chlorhexidine. **J Dent Res**, v. 54 (Special issue B), p. 57-62, 1975.
  31. ROSLING, B.G.; SLOTS, J.; WEBBER, R.L.; CHRISTERSSON, L.A.; GENCO, R.J. Microbiological and clinical effects of topical subgingival antimicrobial treatment on human periodontal disease. **J Clin Periodontol**, v. 10, p. 487-514, 1983.
  32. SCHWACH-ABDELLAOUI, K.; VIVIEN-CASTIONI, N.; GURNY, R. Local delivery of antimicrobial agents for the treatment of periodontal diseases. **Eur J Pharmac and Biopharmac**, v. 50, p. 83-99, 2000.
  33. SOH, L.L.; NEWMAN, H.N.; STRAHAN, J.D. Effects of subgingival chlorhexidine irrigation on periodontal inflammation. **J Clin Periodontol**, v. 9, p. 66-74, 1982.
  34. SOSKOLNE, W.A.; CHAJEK, T.; FLASHNER, M.; LANDAU, I.; STABHOLTZ, A.; KOLATCH, B.; LERNER, E.I. An in vivo study of the chlorhexidine release profil of the PerioChipä in the gingival crevicular fluid, plasm and urine. **J Clin Periodontol**, v.25, p. 1017-1021, 1998.
  35. STABHOLTZ, A.; KETTERING, J.; APRECIO, R.; ZIMMERMAN, G.; BAKER, P.J.; WIKESJÖ, U.M.E. Retention of antimicrobial activity by human root surface after in situ subgingival irrigation with tetracycline HCl or chlorhexidine. **J Periodontol**, v. 64, n. 2, p. 137-141, Feb., 1993.
  36. STANLEY, A.; WILSON, M.; NEWMAN, H.N. The in vitro effects of chlorhexidine on subgingival plaque bacteria. **J Clin Periodontol**, v.16, p. 259-264, 1989.
  37. The Japanese Ministry of Public Works. **Information about adverse reactions of drugs for clinical use: 1975-1988**, v. 8, n. 67. Tokyo, Japanese Ministry of Public Welfare, 1985. Apud CIANCIO, S.G. Op. cit. Ref. 7.
  38. WADE, W.G.; ADDY, M. In vitro activity of chlorhexidine-containing mouthwash against subgingival bacteria. **J Periodontol**, v. 60, p. 310-312, 1989.
  39. WAERHAUG, J. Healing of the dento-epithelial junction following subgingival plaque control. II. As observed on extracted teeth. **J Periodontol**, v. 49, p. 119-134, 1978.
  40. WAN YUSOF, W.Z.A.; NEWMAN, H.N.; STRAHAN, J.D.; COVENTRY, F. Subgingival metronidazole in dialysis tubing and subgingival chlorhexidine irrigation in the control of chronic inflammatory periodontal disease. **J Clin Periodontol**, v. 11, p. 166-175, 1984.
  41. WIEDER, S.G. Stannous fluoride and subgingival chlorhexidine irrigation in the control of plaque and chronic periodontitis. **J Clin Periodontol**, v. 10, p. 172-181, 1983.
  42. WUNDERLICH, R.C.; SINGLETON, M.; O'BRIEN, W.J.; CAFFESSE, R.G. Subgingival penetration of applied solution. **Int J Periodontics restorative Dent.**, v. 4, n. 5, p. 65-71, 1984.