

O USO DA CLOREXIDINA NA ENDODONTIA

THE USE OF CHLORHEXIDINE IN ENDODONTICS

ANDRESSA PALMA ALMEIDA^{1*}, THAIS MAGESTE DUQUE², JEFFERSON JOSÉ DE CARVALHO MARION³

1. Aluna de Graduação em Odontologia da Faculdade Ingá- Uningá. Maringá-PARANÁ; 2. Professora da Faculdade Ingá – Uningá Maringá – PARANÁ; 3. Professor da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – UFMS Campo Grande – MATO GROSSO DO SUL.

* Rua Madre Cecília 1560, Bloco C, apto 31, Centro, Piracicaba, São Paulo, Brasil. CEP: 13400-490. dressa_2005@hotmail.com

Recebido em 20/08/2014. Aceito para publicação em 26/08/2014

RESUMO

Um dos principais objetivos do tratamento endodôntico é a remoção de bactérias presente no sistema de canais radiculares e, o preparo químico mecânico é essencial para o sucesso da terapia. A clorexidina é uma substância química auxiliar utilizada durante a terapia endodôntica e apresenta diversas propriedades, sendo a principal, relacionada com a sua atividade antimicrobiana. Ela pode ser empregada no preparo químico-mecânico ou/e como medicação intracanal. A clorexidina também apresenta outras propriedades como: ação sobre o biofilme, substantividade, ação antifúngica, ação reológica e baixos níveis de toxicidade. O objetivo desse trabalho é apresentar as propriedades dessa substância e mostrar os benefícios no tratamento endodôntico.

PALAVRAS-CHAVE: Clorexidina, tratamento endodôntico, atividade antimicrobiana, substância química auxiliar.

ABSTRACT

A major objective of the endodontic treatment is to remove bacteria from the root canals and the chemic-mechanic preparation is essential for the success of this therapy. The chlorhexidine is a chemical auxiliary substance used during the endodontic treatment and shows several properties. Its main property is its antibacterial action. It can be used in the chemic-mechanic preparation or/and as medication. The chlorhexidine also have other properties as: biofilm, substantivity, antifungal action, rheological action, and low toxicity. The objective of this work is to present the properties and benefits of the chlorhexidine in the endodontic treatment.

KEYWORDS: Chlorhexidine, endodontic treatment, antibacterial activity and chemical auxiliary substance.

1. INTRODUÇÃO

A clorexidina surgiu através de estudos complexos que tinham o objetivo de encontrar um novo agente anti-malária. Assim, foi desenvolvido os compostos polibisguanida que apresentavam um significativo

potencial antimicrobiano. Este composto foi primeiramente chamado de detergente catiônico e mais tarde de clorexidina (CLX)^{1,2}.

A partir desse composto foi produzido um sal que foi introduzido no mercado com o nome de gluconato de clorexidina. Em 1954, ele foi registrado pela Imperial Chemical Industries Co. Ltd. (Macclesfield - Reino Unido), com o nome Hibitane[®]. Pelo fato dele possuir um grau de afinidade muito bom com a pele, foi o primeiro antisséptico internacional aceito pra a limpeza da mesma, devido sua boa atividade antibacteriana e apresentando baixos níveis de toxicidade. Com o passar do tempo, a CLX foi sendo cada vez mais indicada nas áreas da saúde, incluindo o seu uso em áreas como, oftalmologia, urologia e ginecologia³. Na Odontologia, a clorexidina começou a ser utilizada por volta de 1959. Ela era inicialmente indicada para o controle de placas bacterianas e seu uso, de maneira geral, se deu por volta de 1970.

Atualmente, a CLX a é responsável por ser um dos melhores antissépticos bucais, sendo eficaz em diversas áreas da Odontologia como, por exemplo, no controle da placa bacteriana, na gengivite, na prevenção de caries, nos procedimentos cirúrgicos orais, no tratamento da estomatite aftosa recorrente, no tratamento endodôntico e em diversos outros procedimentos^{4,5,6,7}.

Os microrganismos encontrados nos canais radiculares são os principais responsáveis pelas alterações inflamatórias pulpaes, apesar do ser humano possuir respostas imunológicas de defesa contra eles³. No entanto, algumas vezes essa resposta não consegue ser eficiente, devido ao difícil acesso desses microrganismos que ficam instalando em reentrâncias e no complexo sistema de canais radiculares⁷.

Os principais objetivos do preparo químico mecânico (PQM) estão relacionados com a limpeza, ampliação e modelagem do sistema de canais radiculares. Na limpeza ocorre a eliminação de microorganismos, seus subprodutos, tecido pulpar vivo ou necrosado. Os processos de ampliação e modelagem nos possibilitará o

selamento tridimensional do sistema de canais radiculares^{4,5}. Nessas etapas, a instrumentação endodôntica, não seria por si só, totalmente eficaz para o sucesso da terapia endodôntica. Sendo assim faz-se necessário, juntamente com o mecanismo de instrumentação, o uso de uma substância química auxiliar que nos proporcione uma ação antimicrobiana^{8,9}.

A substância química auxiliar na instrumentação endodôntica já é um conceito bastante utilizado e consagrado na literatura. Estudos mostram que estamos chegando mais perto de descobrir uma substância ideal que preencha todas as propriedades favoráveis para uma substância química auxiliar¹⁶. Para isso, ela deve apresentar atividade antimicrobiana, dissolução de tecidos orgânicos e ausência de toxicidade aos tecidos periapicais¹⁰.

A CLX pode ser utilizada clinicamente como agente antimicrobiano durante todas as fases do PQM, incluindo a desinfecção do campo operatório, alargamento dos orifícios canais, remoção de tecidos necróticos, instrumentação, como medicação intracanal sozinho ou combinado com outras substâncias, desinfecção de cones de gutta percha e desinfecção do espaço protético^{8,9}.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para realizarmos essa revisão sobre o uso de clorexidina na endodontia, utilizamos fontes de informação bibliográficas e eletrônicas. Foram obtidos resultados de pesquisa de vários autores, afim de fundamentar o uso da CLX na endodontia. Foram utilizados vários artigos em português e inglês, a partir do ano de 1954, onde surgiram os primeiros estudos sobre a clorexidina, até 2013.

3. DESENVOLVIMENTO

A clorexidina (CLX) é uma substância química constituída por moléculas, de 2 ou mais átomos ou íons ligados, sintética, e derivada de uma bis-biguanida, resultando em uma bisguanida catiônica.

Essa uma substância atua rapidamente no processo de esterilização, em média de 30 segundos a 5 minutos, dependendo do tipo de microrganismo e de sua concentração¹¹. Sua ação bactericida é mais rápida do que a ação fungicida e ela se mostra ativa em baixas concentrações contra um alto número de bactérias gram-positivas e gram-negativas, aeróbicas e anaeróbicas e fungos, podendo inibir o crescimento de reprodução desses microrganismos ou até exterminá-los¹². Além disso, ela apresenta baixos ou as vezes, nenhum grau de toxicidade, proporcionando uma extrema segurança durante seu emprego¹³.

Das substâncias químicas auxiliares utilizadas na Endodontia, o hipoclorito de sódio (NaOCl) é um dos mais usados, porém suas propriedades não são tão favoráveis como as da CLX. Suas propriedades físico-químicas e antibacterianas são muito boas, mas outras

deixam a desejar. Ele é extremamente irritante aos tecidos periapicais, principalmente em altas concentrações, é alergênico, cheiro e gosto muito forte e desagradável e é cáustico. Isso não é visualizado com o uso da clorexidina, que apresenta ótima biocompatibilidade, não sendo irritante aos tecidos periapicais. A CLX se mostra superior em diversas áreas quando comparada ao NaOCl, porém no quesito de dissolução dos tecidos, a CLX não é eficiente. O NaOCl é capaz de dissolver os tecidos orgânicos, sendo sua principal vantagem sobre a clorexidina¹⁴.

A CLX tem um modo de apresentação muito variável, podendo ser usada, em diferentes concentrações, como loção, pomada, gel, ou em forma de sabão desinfetante^{3,10}. Especificamente na Odontologia, ela é utilizada em diversos procedimentos, com apresentações e concentrações variadas, podendo variar de entre 0,2% a 2,0%¹⁵. A concentração de 2%, utilizada em Endodontia se apresenta na forma de gel ou na forma líquida e é incolor, ligeiramente opalescente, inodoro ou quase inodoro, seu sabor normalmente é amargo, podendo ser mascarado em formulações destinadas para uso oral^{10,11}.

A CLX é facilmente diluída em água, o que facilita sua remoção do canal radicular (11). A CLX líquida tem o poder antimicrobiano igual ou superior que a clorexidina gel¹⁰. Mas, na instrumentação do canal radicular, a CLX gel traz grandes benefícios por agir como um lubrificante das paredes, facilitando a instrumentação^{10,12,13}.

Estrutura química:

O nome químico da CLX é 1,1-bis-hexametileno-(5-p-clorofenilbiguanida)-di-D-Gluconato. E sua fórmula química é $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}$. (Figura 1)¹⁶.

A CLX é composta por dois anéis clorofenólicos nas extremidades, ligados por um grupamento de biguanida de cada lado e conectados por uma cadeia central de hexametileno¹⁷. Essa substância é chamada de digluconato de clorexidina ou gluconato de clorexidina¹⁸.

Mecanismo de ação

A CLX possui um amplo espectro de ação, podendo atingir bactérias gram-positivas, gram-negativas, leveduras e vírus lipofílicos. Dependendo de sua concentração, o seu efeito pode ser bactericida ou bacteriostático¹⁹. Em concentrações altas seu efeito é bactericida, pois rompe a parede celular, interferindo no transporte, assim também interferindo na coagulação do citoplasma pela alta afinidade com a proteína. Já em baixas concentrações ela tem ação bacteriostática, inibindo a função da membrana, tendo o seu efeito mantido por várias horas depois de sua aplicação²⁰.

O seu mecanismo de ação antibacteriano é explicado pelo fato de a molécula catiônica da CLX ser rapidamente atraída pela carga negativa da superfície bacteriana, sendo adsorvida à membrana celular por interações eletrostáticas, provavelmente por ligações hidrofóbicas

ou por pontes de hidrogênio, sendo essa adsorção concentração-dependente^{21,22}. Assim, em dosagens elevadas, ela causa precipitação e coagulação das proteínas citoplasmáticas e morte bacteriana e, em doses mais baixas, a integridade da membrana celular é alterada, resultando num extravasamento dos componentes bacterianos de baixo peso molecular^{23,24}.

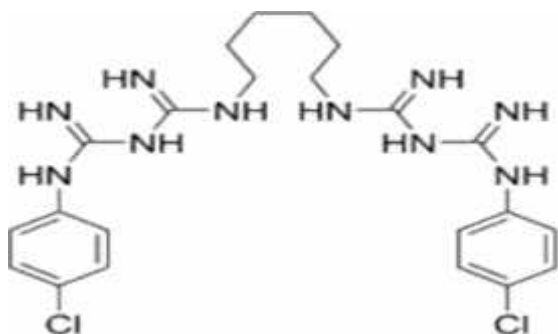


Figura 1. Estrutura química da clorexidina

Ações da Clorexidina no Biofilme:

A superfície dentária favorece ao estabelecimento do biofilme. Assim as bactérias presentes na saliva se aderem com facilidade na superfície dental, porém medidas mecânicas ou químicas, ou ambas, podem impedir a organização e o acúmulo dessas bactérias, dificultando a formação da placa²⁵.

Após o uso de bochechos com CLX, aproximadamente 30% da droga fica retida na boca, devido à sua natureza catiônica. Ela se absorve a compostos iônicos como glicoproteínas salivares, radicais fosfatados e carboxílicos presentes no biofilme dental, como bactérias e polissacarídeos extracelulares, película dental e macromoléculas presentes na mucosa oral¹⁹.

Atividades antimicrobiana

A CLX é reconhecida pela sua ampla atividade antimicrobiana. Um dos principais objetivos da Endodontia é a remoção e desinfecção das bactérias presentes no sistema de canais radiculares²⁶. O sucesso do tratamento endodôntico está ligado diretamente na eliminação desses microrganismos, e a CLX ajuda nesta eliminação em duas principais situações: no PQM e na medicação intracanal (MIC)¹⁷. As bactérias podem se colonizar em espaços vazios, onde a instrumentação e os agentes irrigadores não chegam. Assim nesses espaços a medicação com 17 pode eliminar ou pelo menos reduzir a quantidade de microrganismos sobreviventes à instrumentação e irrigação¹⁰.

A CHX possui um amplo espectro de ação, atingindo bactérias gram-negativas e gram-positivas, anaeróbios facultativos e rígidos, leveduras e fungos, em particular a *Candida albicans*, mantém-se ativa na presença de água ou sangue²⁷.

Gomes *et al.* (2001)²⁹ realizaram estudos para analisar a ação antimicrobiana da CHX de residir no canal depois da irrigação. Para estes estudos foram usados dentes humanos, esses dentes foram instrumentados com CHX em duas porcentagens diferentes 2% e 0,2%. Depois os canais receberam uma lavagem com água esterilizada. Coletas dos canais foram realizadas no período de 6, 12, 24, 48 e 72 horas. Após a instrumentação, foi observada a ação antimicrobiana em todas as porções retiradas anteriormente onde foi utilizada a CHX 2% após 72 horas, já nas amostras de 0,2% foi verificada uma ação um pouco menor²⁹.

Em um estudo realizado por Ringel *et al.* (1982) em polpa de humanos necrosados, após realizar preparo químico-mecânico usando a CHX 2% e o NaOCl 5,25%, ambos diminuíram satisfatoriamente a quantidade de bactérias. No entanto, o NaOCl eliminou uma pequena porcentagem a mais de bactérias, provavelmente devido as diferenças nos mecanismos de ação do NaOCl e a CHX.

Substantividade:

A substantividade é uma característica peculiar da CHX e consiste no fato dela permanecer ativa e retida no local de ação após terminar o seu uso. Seu tempo de permanência é aproximadamente de 13 horas, sendo explicado pelo seu caráter dicatiônico. Dessa forma uma ponta catiônica se liga a película que tem carga negativa, e a outra ponta catiônica fica livre para exercer interação com as bactérias que tentarem colonizar o dente³⁰.

Entre várias substâncias até hoje estudada, apenas a CHX e a tetraciclina possuem essa característica. Em relação ao tempo, há uma variação de 48 horas até 12 semanas³¹.

Ação Antifúngica:

Entre várias propriedades da CHX, se destaca a propriedade antifúngica. A cavidade oral expõe uma das mais diferentes e complexas microbiotas do organismo humano. Nessa variedade encontramos os fungos, ou também chamados de levedura, sendo a *Cândida ssp* a mais presente na cavidade oral³². A CHX apresenta uma eficaz ação antifúngica sobre a *Cândida albicans*. Estudos mostram que lesões perirradiculares recidivantes, estão associadas ao uso de uma substância irrigadora ou medicamento, que não possua a propriedade antifúngica, tornado viável a vida e a proliferação desses microrganismos^{19,26}.

Sem *et al.* (1999)³² avaliaram as propriedades antifúngicas da CHX 0.12% e do NaOCl 1% e 5% em 266 incisivos superiores humanos. Eles observaram que na presença de smear layer as substâncias não apresentaram nenhum desempenho antes de 1 hora. Nos dentes sem smear layer a atividade antifúngica foi maior, após 30 minutos com o uso do NaOCl 5%, que demonstrou 70%

da sua atividade antifúngica, após uma hora, sendo totalmente eficiente.

Leonardo *et al.* (1999)³¹ avaliaram e compararam a ação antifúngica do NaOCl 5% iodeto de potássio iodado, Ca(OH)₂ e acetado de CHX a 0,5% e 0,05%. Foram utilizados pontas de papel absorventes infectados com o fungo que foram colocadas em contato com os desinfetantes. Foi verificado que o Ca(OH)₂ agregados com água destilada e a CHX 0,5% e 0,05% tiveram um efeito maior. A associação de CHX 0,5% com Ca(OH)₂, após 24 horas, foi mais eficiente que o Ca(OH)₂ saturado com água destilada e menor que a CHX 0,5% sozinha.

Dissolução tecidual:

Uma substância irrigadora ideal deve proporcionar um efeito antibacteriano e de dissolução de tecidos. A capacidade de dissolução do tecido depende da frequência da agitação do irrigante dentro do canal radicular, da quantidade de matéria orgânica presente em relação à quantidade de irrigante, e da área da superfície do tecido que se encontra disponível para o irrigante³⁴.

A capacidade de dissolução do tecido pulpar não é uma desvantagem da CHX. A sua formulação em gel permite uma maior remoção do tecido remanescente orgânico e inorgânico das paredes dos canais, por possuir uma apresentação viscosa que facilita a instrumentação³⁵.

Alguns estudos já foram realizados para avaliar a eficiência da CHX em relação a dissolução do tecido³⁶. Os resultados mostraram que mesmo utilizando a CHX líquida ou gel, ambas não dissolveram o tecido de celulose^{28,36}.

Ao realizar o tratamento endodôntico em um dente que se encontra vital podemos nos deparar com o sangramento da polpa, que só cessa após a remoção completa desta polpa. Ao utilizarmos a CHX, nesses casos, devemos remover completamente a polpa para cessar o sangue, pois a clorexidina não promove necrose superficial³¹.

Okino *et al.* (2004)³⁶, averiguaram a capacidade de dissolução do tecido pulpar da CHX líquida e gel 2%, NaOCl 0,5%, 1% e 2,5% e da água destilada, como controle. Polpas de dentes bovinos foram dispostas em placas, contendo 20 mL de cada substância testada que foram centrifugados a 150 rpm. Os resultados mostraram que tanto a água destilada como a CHX não dissolveram o tecido pulpar. Porém, o NaOCl foi eficaz na dissolução do mesmo, dependendo da concentração e do tempo aplicado.

Em um estudo semelhante Ferraz *et al.* (2001)²⁹ mostraram que a CHX gel 2%, promoveu uma limpeza dentinária melhor que o NaOCl. Essa melhor limpeza foi devido a sua apresentação em gel, que proporcionou uma viscosidade e uma ação reológica, que fez com que os resíduos se mantivessem suspensos, o que acabou

reparando a falta da capacidade da CHX em dissolver tecido pulpar. Essa propriedade de facilitar a limpeza do canal, não é de igual forma para a CHX líquida, que acaba apresentando uma menor eficiência na limpeza, porém a atividade antimicrobiana é equivalente.

O NaOCl por sua vez é eficiente na dissolução do tecido orgânico. Essa dissolução ocorre através da reação de saponificação, em que o NaOCl destrói ácidos e lipídeos, consequentemente formando sabão e glicerol¹⁶. Sendo assim muitos autores consideram que a eficiência da dissolução de tecido pulpar do NaOCl é a maior vantagem dele sobre a CHX³⁷.

Medicação Intracanal:

O principal objetivo de se realizar a endodontia é proporcionar uma redução ampla dos microrganismos presente no canal. O preparo mecânico com o auxílio da substância irrigadora nos proporciona uma grande redução dos microrganismos presente no canal radicular. No entanto, nem sempre esse tratamento é realizado em apenas uma sessão, sendo necessário o uso de uma medicação intracanal (MIC), pois o canal proporciona um ambiente cômodo para a colonização desses microrganismos. O uso da MIC tem como maior finalidade, a destruição dos microrganismos existentes e persistentes dentro do sistema de canais radiculares³⁸.

Dentre os diversos medicamentos existentes no mercado, a CHX vem sendo utilizada em função do seu potente agente antimicrobiano, mostrando ótimos resultados^{31,38}.

Denaly *et al.* (1982) demonstraram os efeitos do uso da CHX no PQM e como MIC em dentes com necrose pulpar. Em seu estudo, 40 dentes foram tratados endodônticamente, e amostras bacterianas foram coletadas antes, durante e após o tratamento endodôntico. Além disso, amostras também foram coletadas após o uso de MIC com solução salina e CHX 2%. No grupo da CHX foi observado uma alta diminuição dos microrganismos, mesmo após 24 horas de atividade da CHX. Já nos dentes medicados com solução salina, houve uma pequena diminuição da taxa de microrganismos após o PQM e, quando não foi feita a medicação após o preparo, notou-se um aumento de 80% dos microrganismos nos dentes uniradiculares e 50% em dentes multiradiculares. O número de atendimento necessário para que possa ocorrer uma redução da microbiota do canal é diferente quando comparamos a CHX com o NaOCl. A CHX 0,2% varia em 2.1 consultas, e o NaOCl 2,5% em 1.7. A concentração da CHX foi muito mais baixa do que a do NaOCl e mesmo assim obteve resultados não muito diferentes. Eles concluíram que a CHX 0,2% é uma eficiente substância com ótimas propriedades antimicrobianas, mesmo quando usada como irrigante ou como MIC.

Manzur *et al.* (2007) realizaram trabalhos para verificar a eficiência do uso de CHX gel 2%, e da pasta de

Ca(OH)₂, e da combinação de duas substâncias. Foram instrumentados 30 dentes com periodontia apical crônica que foram separados em 3 grupos, no qual cada um tinham em comum a MIC usada. Foram feitas coletas microbianas antes e após o preparo e depois do período da MIC de 7. Os resultados mostraram que, usando a CHX, 27% se mostraram positivo na cultura e 45% no grupo onde as substâncias foram associadas.

Ação reológica:

A ação reológica é outra característica muito importante da CHX gel. Durante a instrumentação, os resíduos e sobras de matéria orgânica e inorgânica que se soltam das paredes, se acumulam na massa amorfa do gel, ficando em suspensão, e tornado mais fácil de serem removidas com a irrigação com soro. Esse processo impede o armazenamento desses nas paredes do canal radicular, diminuindo uma grande parte da formação da smear layer¹⁹.

Toxicologia:

Os primeiros estudos sobre a toxicidade da CHX foram realizados por D. M. Foulkes *et al.* (1973), que concluíram que a CHX possui níveis muito baixos de toxicidade, tanto no uso para animais quanto para o homem, tornando a CHX uma substância de ótima biocompatibilidade.

A metabolização da CHX pode ser expelida pelas fezes ou pela urina. Cerca de 90% é eliminada através das fezes e apenas 10% pela urina. Pesquisas realizadas nos anos 70, já vinham mostrando a ausência de resultados que mostrassem danos causados pela sua administração³⁹.

Kolahi *et al.* (2006)³⁹ realizaram estudos para analisar a toxicidade logo após a ingestão de CHX 2%, o que seria aproximadamente igual a 100 escapes de bochechos de CHX 0,2%. Alguns sintomas foram observados como: dor de cabeça, euforia, um pouco de tontura, visão turva por 12 horas e ausência de sabor por 8 horas. Poucos desses sintomas permaneceram 48 horas após a ingestão.

Estudos realizados Pereira *et al.* (1985) em laboratório utilizando animais, mostraram que a toxicidade oral aguda da clorexidina tem uma taxa excessivamente baixas. Esse dado vem sendo confirmando nos últimos 30 anos, em experiências realizadas nos homens. Assim comprovando e concluindo a total segurança do uso da clorexidina em humanos.

4. CONCLUSÃO

Ao realizamos uma revisão literária sobre a CHX, de acordo com os autores, conclui-se que:

- A CHX gel 2% é a mais utilizada na endodontia;
- A CHX pode ser utilizada clinicamente como agente antimicrobiano durante todas as fases do preparo químico mecânico;
- A substantividade é uma das melhores e maiores van-

tagens da CHX;

- Apesar de ser uma desvantagem, a não dissolução de tecido pulpar não desfavorece o uso da CHX.

REFERÊNCIAS

- [1] Lang NP, Brex MC. Chlorhexidine digluconate: an agent for chemical plaque control and prevention of gingival inflammation. *J Periodontal Res* 1986; 21:74-89
- [2] Davies GE, Francis J, Martin AR, Rose FL, Swain G. 1:6-di-4'chlorophenyldiguanidohexane. Laboratory investigation of a new antibacterial agent of high potency. *Br J Pharmacol Chemother* 1954; 9:192-196.
- [3] Denton GW. 1991. Chlorhexidine. In: Disinfection, Sterilization and preservation. Block SS (Editor). 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991; 274-89.
- [4] Tomás I, Rubido S, Donos N. *In situ* antimicrobial activity of chlorhexidine in the oral cavity. *Formatex* 2011; 530-41.
- [5] Epstein JB, McBride BC, Stevenson-Moore P, Merilees H, Spinelli J. The efficacy of chlorhexidine gel in reduction of *Streptococcus mutans* and *Lactobacillus* species in patients treated with radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71:172-8.
- [6] Clark DC, Morgan J, MacEntee MI. Effects of a 1% chlorhexidine gel on the cariogenic bacteria in high-risk elders: a pilot study. *Spec Care Dentist* 1991; 11:101-3.
- [7] Enrile de Rojas FJ, Alemany AS, Burguera AC, Dios PD. Aplicaciones clínicas adicionales de colutorios antisépticos. *Periodoncia* 2006; 16:95-104.
- [8] Gomes BP, Souza SF, Ferraz CC, Teixeira FB, Zaia AA, Valdrighi L, et al. Effectiveness of 2% chlorhexidine gel and calcium hydroxide against *Enterococcus faecalis* in bovine root dentine *in vitro*. *Int Endod J* 2003; 36:267-75
- [9] De Souza Filho FJ, Soares A de J, Vianna ME, Zaia AA, Ferraz CC, Gomes BP. Antimicrobial effect and pH of chlorhexidine gel and calcium hydroxide alone and associated with other materials. *Braz Dent J* 2008; 19:28-33
- [10] Cheung GS, Stock CJ. In vitro cleaning ability of root canal irrigants with and without endodontics. *Int Endod J* 1993; 26:334-43.
- [11] Sanchez IR, Nusbaum KE, Swaim SF, Hale AS, Henderson RA, McGuire JA. Chlorhexidine diacetate and povidone-iodine cytotoxicity to canine embryonic fibroblasts and *Staphylococcus aureus*. *Vet Surg* 1988; 17:182-85.
- [12] Li YC, Kuan YH, Lee SS, Huang FM, Chang YC. Cytotoxicity and genotoxicity of chlorhexidine on macrophages *in vitro*. *Environ Toxicol* 2012 Apr 4.
- [13] Giannelli M, Chellini F, Margheri M, Tonelli P, Tani A. Effect of chlorhexidine digluconate on different cell types: a molecular and ultrastructural investigation. *Toxicol In vitro* 2008; 22:308-17.
- [14] Yamashita JC, Tanomaru Filho M, Leonardo MR, Rossi MA, Silva LA. Scanning electron microscopic study of the cleaning ability of chlorhexidine as a root-canal irrigant. *Int Endod J*. 2013; 36(6):391-4.
- [15] Michelotto ALC, Andrade BM, Silva Júnior JA, Sydney G.B. Clorexidina na terapia endodôntica. *RSBO* 2008; 5(1):125-39.
- [16] Castilho AL. Avaliação da ação antimicrobiana *in vitro* de extratos e plantas brasileiras contra *Enterococcus faecalis*. Dissertação UNIP 2009.

- [17]Denton GM. Chlorhexidine. In: Block SS. Disinfection sterilization and preservation. 4th Philadelphia: Lea & Febiger, 1991; 276-7.
- [18]digluconato de clorexidina a 20 %, Sigma-Aldrich, WGG, Germany
- [19]Gomes BPFA, Vianna ME, Zaia AA, Almeida JFA, Souza-Filho FJ, Ferraz CCR. Chlorhexidine in Endodontics. Braz. Dent. 2013; 24(2):125-55.
- [20]Henessey, T. Some antimicrobial properties os chlorhexidine. J Periodontol Res, 1973; 12 (suppl 12):61-7.
- [21]Rölla G, Melsen B. On the mechanism of the plaque inhibition by chlorhexidine. J Dent Res. 1975;54 Spec No B:B57-62
- [22]Bonesvoll P, Lökken P, Rölla G. Influence of concentration, time, temperature and pH on the retention of chlorhexidine in the human oral cavity after mouth rinses. Arch Oral Biol.
- [23]Davies RM, Hull PS. Plaque inhibition and distribution of chlorhexidine in beagle dogs. J Periodontal Res Suppl.1973; 12:22-7.
- [24]Case DE. Safety of Hibitane. I. Laboratory experiments. J Clin Periodontol. 1977; 4(5):66-72.
- [25]Fejerskov O, Thylstrup A. O ambiente oral – uma introdução. In: Thylstrup A. Cariologia clínica. 2 ed. São Paulo: Santos; 1994.
- [26]Case DE. Safety of Hibitane. I. Laboratory experiments. J Clin Periodontol. 1977; 4(5):66-72.
- [27]Estrela C, Ribeiro RG, Estrela CRA, Pécora JD, Souza-Neto MD. Antimicrobial effect of 2% sodium hypochlorite and 2% chlorhexidine tested by different methods. Braz. Dent. J. 2003; 14(1): 258-69.
- [28]Vianna ME, Gomes BP, Berber VB, Zaia AA, Ferraz CC, de Souza Filho FJ. *In vitro* evaluation of the antimicrobial activity of chlorhexidine and sodium hypochlorite. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004; 97:79-84.
- [29]Gomes BP, Ferraz CC, Vianna ME, Berber VB, Teixeira FB, Souza FJ. *In vitro* antimicrobial activity of several concentrations of sodium hypochlorite and chlorhexidine gluconate in the elimination of *Enterococcus faecalis*. Int Endod J 2001; 34:424-428
- [30]Bevilacqua IM, Habitante SM, Cruz CW. Chlorexidine: One alternative in treatment od endodontic infections- A review of litrature. 2004; 139-145.
- [31] Leonardo MR, Tanomaru Filho M, Silva LA, Nelson Filho P, Bonifacio KC, Ito IY. In vivo antimicrobial activity of 2% chlorhexidine used as a root canal irrigating solution. J Endod 1999; 25:167-71.
- [32]Sen, B.H; Safavi, K.E; Spangberg, L.S.W. Antifungal effects of sodium hy pochlorite and chlorhexidine in root canais. Jornal Brasileiro de Clínica Odontológica Integradas. 1999; 5(30).
- [33]Waltimo TM, Orstavil D, Siren EK, Haapasalo MP. In vitro susceptibility of Candida albicans to four disinfectants and their combinations. Int Endod J. 1999; 32:421-9.
- [34]Mohammadi Z. Sodium hypochlorite in endodontics: an update review. Int Dent J 2008; 58:329-41.
- [35] Marley JT, Ferguson DB, Hartwell GR. Effects of chlorhexidine gluconate as an endodontic irrigant on the apical seal: short-term results. J Endod 2001; 27:775-8.
- [36]Okino LA, Siqueira EL, Santos M, Bombana AC, Figueiredo JA. Dissolution of pulp tissue by aqueous solution of chlorhexidine digluconate and chlorhexidine digluconate gel. Int Endod J 2004; 37:38-41.
- [37]Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science 1999; 21:1318-22.
- [38]Sjögren U, Figdor D, Spangberg L, Sundqvist, G. The antimicrobial effect of calcium hydroxide as a short-term intracanal dressing. Int Endod J, 1991; 24(3):119-25.
- [39]Jafar Kolahi,1 Mohamadreza Abrishami, 2 Mohamad Fazilati,3 and Ahmad Soolari4 Chlorhexidine rinse for prevention of urethritis in men linked to oral sex. Int Arch Med. 2010; 3:9. Published online 2010 June11.

