

NOTA TÉCNICA

Antagonismo entre clorexidina e outros compostos dos dentifrícios e colutórios - Nota Técnica

Antagonism between chlorhexidine and other compounds in tooth-pastes and mouthwashes - Technical Note

Antagonismo entre la clorexidina y otros compuestos de dentífricos y enjuagues bucales - Nota técnica

Daniel Nuciatelli P. de Mello¹, Fernanda Malheiro Santos², Viviana Moraes Neder³, Alexandre do Valle Wuo⁴, Irineu Gregnanin Pedron⁵

¹Cirurgião-dentista, Especialista em Implantodontia, São Paulo, Brasil; Aluno do Curso de Pós-Graduação (Mestrado) em Neurociências Clínicas, University of Roehampton, Londres, Inglaterra.

²Cirurgiã-dentista. Especialista em Odontopediatria. Mestre em Ciências Médicas (Pediatria). Professora da Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofaciais, Centro Universitário Braz Cubas, Mogi das Cruzes/SP.

³Cirurgiã-dentista. Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofaciais. Mestre em Fisiopatologia Experimental. Doutora em Anestesiologia. Professora das Disciplinas de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofaciais, Ciências Básicas e Clínica Integrada, Centro Universitário Braz Cubas, Mogi das Cruzes/SP.

⁴Cirurgião-dentista. Especialista em Implantodontia. Mestre em Ciências Odontológicas. Doutor em Biofotônica. Professor da Disciplina de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofaciais, Centro Universitário Braz Cubas, Mogi das Cruzes/SP.

⁴Cirurgião-dentista. Especialista em Periodontia e Implantodontia. Mestre em Ciências Odontológicas. Professor da Disciplina de Periodontia, Centro Universitário Braz Cubas, Mogi das Cruzes/SP.

Autor e endereço para contato:

Irineu Gregnanin Pedron - E-mail: igpedron@alumni.usp.br

Resumo

Os bochechos de colutórios contendo digluconato de clorexidina são empregados no manejo e controle da doença periodontal, para a redução de patógenos orais antes ou após procedimentos cirúrgicos. Usualmente, sua prescrição é orientada após a higiene bucal convencional. Entretanto, alguns componentes dos dentifrícios apresentam-se antagônicos à clorexidina. Poucos estudos abordaram essa relação antagônica, que podem reduzir a eficácia da clorexidina. O objetivo deste artigo é apresentar essa relação antagônica entre a clorexidina e outros compostos dos dentifrícios. O cirurgião-dentista deve ter conhecimento adequado na prescrição dos antissépticos para garantir o sucesso do tratamento com clorexidina em Odontologia.

Palavras-chave: clorexidina; clorexidina/antagonistas e inibidores; placa bacteriana; dentifrícios; doenças periodontais.

Abstract

Mouthwashes containing chlorhexidine digluconate are used in the management and control of periodontal disease to reduce oral pathogens before or after surgical procedures. They are usually prescribed after conventional oral hygiene. However, some components of toothpastes are antagonistic to chlorhexidine. Few studies have addressed this antagonistic relationship, which can reduce the effectiveness of chlorhexidine. The purpose of this article is to present this antagonistic relationship between chlorhexidine and other compounds in toothpastes. Dental surgeons must have adequate knowledge when prescribing antiseptics to ensure the success of chlorhexidine treatment in Dentistry.

Keywords: chlorhexidine; chlorhexidine/antagonists and inhibitors; bacterial plaque; toothpastes; periodontal diseases.

Los enjuagues bucales que contienen digluconato de clorexidina se utilizan en el tratamiento y control de la enfermedad periodontal, para reducir los patógenos orales antes o después de procedimientos quirúrgicos. Por lo general, su prescripción se recomienda después de la higiene bucal convencional. Sin embargo, algunos componentes de los dentífricos son antagonistas a la clorexidina. Pocos estudios han abordado esta relación antagonista, que puede reducir la eficacia de la clorexidina. El objetivo de este artículo es presentar esta relación antagonista entre la clorexidina y otros compuestos de los dentífricos. El cirujano dentista debe tener los conocimientos adecuados para prescribir antisépticos y garantizar el éxito del tratamiento con clorexidina en odontología.

Palabras clave: clorexidina; clorexidina/antagonistas e inhibidores; placa bacteriana; dentífricos; enfermedades periodontales.

Nota técnica

A clorexidina é um antisséptico catiônico que possui afinidade por superfícies aniônicas, como a hidroxiapatita e o biofilme dental¹⁻³. Essa solução é amplamente utilizada na Odontologia, devido à sua alta substantividade e eficácia¹⁻¹². No entanto, poucos profissionais conhecem que a atividade desse antisséptico pode ser neutralizada pela ação de outras substâncias, devido ao antagonismo entre os componentes de enxaguantes bucais e dentifrícios.

Sheen et al.¹¹ (2001) relataram que a adsorção de antissépticos às superfícies dentárias e ao biofilme permite a exposição de cargas catiônicas, tornando-os suscetíveis a interações com cargas de fosfatos e sulfatos. No entanto, como a clorexidina é dicatiônica, a suscetibilidade às interações é potencialmente maior quando comparada, por exemplo, à carga de cloreto de cetilpiridínio, que é monocatiônico. No entanto, independentemente do potencial iônico, foi demonstrado que as concentrações antissépticas de clorexidina e cloreto de cetilpiridínio em diferentes concentrações clínicas são alteradas pelos componentes dos dentifrícios.

Barkvoll et al.¹ (1988) observaram que o efeito antimicrobiano exercido pela clorexidina é modificado na presença de sulfatos e fosfatos, devido à formação de sais insolúveis que reduzem a disponibilidade das moléculas de clorexidina e, portanto, sua eficácia. Consequentemente, o monofluorofosfato e o lauril sulfato de sódio, substâncias aniônicas presentes em enxaguantes bucais e dentifrícios, podem reduzir o efeito da clorexidina no biofilme.

Owens et al.¹⁰ (1997) demonstraram que o uso de dentifrício antes do bochecho com clorexidina reduziu significativamente sua atividade antimicrobiana, quando comparado ao uso de dentifrício após o bochecho. Como as concentrações de monofluorofosfato e lauril sulfato de sódio são extremamente altas durante os primeiros minutos após a escovação, podem ocorrer reações entre a clorexidina e esses íons sulfato

e fosfato, e experimentos *in vivo* demonstraram que essa incompatibilidade se deve à interação iônica.

Barkvoll et al.² (1989) analisaram a interferência do lauril sulfato de sódio no poder antimicrobiano da clorexidina, *in vivo*. Os resultados mostraram que o bochecho com clorexidina, subsequente ao uso de lauril sulfato de sódio, teve um papel menor na formação de biofilmes do que o uso de clorexidina isoladamente. Os intervalos de 3 minutos, ou mesmo 30 minutos entre o uso de lauril sulfato de sódio e clorexidina, mostraram um efeito antimicrobiano reduzido. Em contraste, um intervalo de 2 horas resultou em uma ação estatisticamente semelhante do antisséptico no biofilme à encontrada com a clorexidina isoladamente. Uma das hipóteses foi a formação de um sal com baixa solubilidade e baixo poder antibacteriano que neutralizaria o efeito da clorexidina.

A associação entre clorexidina e flúor foi hipotetizada, na indicação em Cariologia, ou mesmo para a redução de microorganismos periodontopatogênicos. Entretanto, essa associação ainda parece nebulosa, não havendo convergência e definição às conclusões. Luoma et al.⁶ (1972), analisando a influência do pH, demonstraram, *in vitro*, os efeitos sinérgicos da associação simultânea de flúor e clorexidina sobre o metabolismo de *Streptococcus mutans*. O pH de 5,8 mostrou-se ideal para que a associação simultânea fosse efetiva, pois o flúor apresentou maior inibição do metabolismo bacteriano de potássio e fósforo, além de reduzir a síntese ácida de *Streptococcus mutans*. A ação da clorexidina foi considerada satisfatória nesse pH, embora Hugo et al.⁴ (1964) tenham relatado que a eficácia da clorexidina é maior em pH próximo ao básico. Freitas et al.³ (2003) também estudaram tal associação e sugeriram que o flúor, presente em moléculas de baixo peso molecular, poderia atingir locais inacessíveis ao gluconato de clorexidina, auxiliando no controle da placa bacteriana. Em contraste, Melo et al.⁸ (1999) refutaram tal hipótese com evidências de que a associação diminuiu a concentração de clorexidina por interações iônicas e competição antagônica

por sítios de ligação no substrato. Portanto, essa correlação clínica não foi satisfatória para o controle de microrganismos periodontopatogênicos. Zickert et al.¹² (1987) demonstraram que a combinação de flúor e clorexidina pode ser benéfica na redução do desenvolvimento de cáries. Utilizando uma formulação de enxaguante bucal contendo clorexidina e fluoreto de sódio em sua composição, Jerkins et al.⁵ (1993) demonstraram, por meio de estudos *in vivo*, que a clorexidina pode ter um efeito secundário ao flúor, e que esse composto causa pouca ou nenhuma interferência na atividade esperada para a clorexidina isoladamente. Em relação ao papel do flúor no processo de des/remineralização, Luoma et al.⁷ (1973) demonstraram, *in vitro*, que o efeito do flúor na solubilidade do esmalte é semelhante ao da associação de flúor e clorexidina. Houve diferença no tempo necessário para o esmalte atingir o equilíbrio no processo de desremineralização, sendo a associação considerada menor em relação ao flúor isoladamente. Assim, a clorexidina pode ser utilizada em combinação com o flúor para o tratamento do esmalte sem efeitos significativos na ação protetora do flúor. Analisando o intervalo mínimo de tempo entre a escovação e o bochecho com clorexidina, Barkvoll, et al.¹ concluíram que um mínimo de 30 minutos é suficiente para garantir uma ação significativa dos dois compostos (clorexidina e flúor).

Rossi-Fedele et al.¹³ (2012) revisaram as possíveis interações entre agentes químicos utilizados como irrigadores de canais radiculares durante a instrumentação e tratamento endodôntico: clorexidina, hipoclorito de sódio, EDTA e ácido cítrico. Constatou-se a dificuldade em se obter uma solução homogênea entre a associação clorexidina e EDTA, pois estes causam um precipitado e inviabilizam seu uso. Embora a pesquisa incluía apenas produtos químicos utilizados em Endodontia, vale ressaltar que o EDTA é um dos componentes de dentifrícios e outros enxaguantes bucais, utilizado como agente quelante.

Scheibler et al.¹⁴. (2018) observaram redução na eficácia e altos percentuais de degradação entre nistatina e clorexidina quando utilizadas em combinação contra

Candida albicans. Quando isoladas, foram mais efetivas, respeitando o tempo de 30 minutos entre nistatina e clorexidina.

Conclusão

A literatura ainda pareceu inconclusiva, em relação ao uso concomitante entre clorexidina e flúor nas formulações, com indicação na área da Cariologia. Entretanto, os estudos-base dessa temática na área da Periodontia, indicaram a relação antagônica entre clorexidina, flúor e outros componentes dos dentifrícios, colutórios e outros produtos de uso bucal. O cirurgião-dentista deve ter conhecimento adequado ao prescrever tais antissépticos para garantir o sucesso do tratamento com clorexidina em Odontologia. Em decorrência da reduzida substantividade do flúor presente nos dentifrícios, recomenda-se aguardar 30 minutos após a escovação com dentifrício para iniciar o bochecho com enxaguante bucal a base de clorexidina a 0,12%.

Referências

1. Barkvoll P, Rolla G, Ballagamba S. Interaction between chlorhexidine digluconate and sodium monofluorophosphate in vitro. J Dent Res. 1988;96:30-3.
2. Barkvoll P, Rolla G, Svendsen AK. Interaction between chlorhexidine digluconate and sodium lauryl sulfate in vivo. J Clin Periodontol. 1989;16:593-5.
3. Freitas CS, Diniz HFO, Gomes JB, Sinisterra RD, Cortés ME. Evaluation of the substantivity of chlorhexidine in association with sodium fluoride in vitro. Pesqui Odontol Bras. 2003;17:78-81.
4. Hugo WB, Longworth AR. Some aspects of the mode of action of chlorhexidine. J Pharm Pharmacol. 1964;16:655-62.
5. Jenkins S, Addy M, Newcombe R. Evaluation of mouthrinse containing chlorhexidine and fluoride as an adjunct to oral hygiene. J Clin Periodontol. 1993;20:20-5.

6. Luoma H. Potassium content as cariogenic streptococci influenced by pH, fluoride, molybdenum and ethanol. *Scand J Dent Res.* 1972;80:18-25.
7. Luoma H, Ainamo J, Soderholm S, Meurman J, Helminen S. Reduction of enamel solubility and plaque development with chlorhexidine-fluoride solutions. *Scand J Dent Res.* 1973;81:523-7.
8. Melo GB, Batista G, Pinheiro CM, Osório CN, Zardini FA. Potencial de eficácia da associação clorexidina com flúor. *Rev CROMG.* 1999;5:43-6. [article in Portuguese]
9. Miller WD. The microorganisms of the human mouth: the local and general diseases which are caused by them. Philadelphia: SS White, 1980 *apud* Freitas CS, Diniz HFO, Gomes JB, Sinisterra RD, Cortés ME. Evaluation of the substantivity of chlorhexidine in association with sodium fluoride in vitro. *Pesqui Odontol Bras.* 2003;17:78-81.
10. Owens J, Addy M, Faulkner J, Lockwood C, Adair R. A short-term clinical study design to investigate the chemical plaque inhibitory properties of mouthrinses when used as adjuncts to toothpastes: applied to chlorhexidine. *J Clin Periodontol.* 1997;24:732-7.
11. Sheen S, Owens J, Addy M. The effect of toothpaste on the propensity of chlorhexidine and cetyl pyridinium chloride to produce staining in vitro: a possible predictors of inactivation. *J Clin Periodontol.* 2001;28:46-51.
12. Zickert I, Ekblom K, Krase B. Prolonged oral reduction of *Streptococcus mutans* in human after chlorhexidine disinfection followed by fluoride treatment. *J Dent Res.* 1987;95:315-9.
13. Rossi-Fedele G, Doğramaci EJ, Guastalli AR, Steier L, de Figueiredo JA. Antagonistic interactions between sodium hypochlorite, chlorhexidine, EDTA, and citric acid. *J Endod.* 2012;38(4):426-31.

14. Scheibler E, da Silva RM, Leite CE, Campos MM, Figueiredo MA, Salum FG, Cherubini K. Stability and efficacy of combined nystatin and chlorhexidine against suspensions and biofilms of *Candida albicans*. Arch Oral Biol 2018;89:70-6.