



Aplicação e benefícios do uso da ftalocianina autoativada na odontologia: uma revisão integrativa

Maria Carolina Candosin Sementille*; Mariana Souza Calefi*; Caique Andrade Santos*; Fabiano Vieira Vilhena*; Paulo Sérgio da Silva Santos*; Mariana Schutzer Ragghianti Zangrando*

*Universidade de São Paulo-USP, Brasil;

*Autor para correspondência e-mail: m.mcarol@usp.br

Palavras-chave

Ftalocianina
Doença periodontal
Reparo tecidual
Ftalocianina autoativada

Keywords

Phthalocyanine
Periodontal disease
Tissue repair
Self-activated
phthalocyanine

Resumo: O objetivo deste trabalho foi revisar a literatura de forma integrativa a respeito das propriedades das Ftalocianinas e os benefícios de sua aplicação na odontologia. Foi realizado um levantamento bibliográfico através da base de dados MEDLINE/PubMed entre o período de 2020 a 2022. Foram pesquisados os descritores *phthalocyanine* "AND" *dentistry*. Um total de 8 artigos foram incluídos na revisão. Os estudos in vitro e in vivo demonstraram efeitos da ftalocianina autoativada com potencial antibacteriano, antifúngico, antibiofilme, antiviral, de característica não citotóxica e apresentando efeitos positivos na terapia complementar da doença periodontal e no reparo tecidual. A ftalocianina apresenta excelentes propriedades antimicrobianas contra bactérias, fungos e vírus além de baixa citotoxicidade, apresentando resultados promissores no processo de cicatrização de feridas, podendo ser um bom agente químico indicado para o controle pós-operatório.

Application and benefits of self-activated phthalocyanine in dentistry: An integrative review

Abstract: The objective of this study was to conduct an integrative literature review regarding the properties of Phthalocyanines and the benefits of their application in dentistry. A bibliographic search was conducted using the MEDLINE/PubMed database for the period from 2020 to 2022. The search terms used were "phthalocyanine" AND "dentistry." A total of 8 articles were included in the review. In vitro and in vivo studies demonstrated the self-activated phthalocyanine with potential antibacterial, antifungal, antibiofilm, antiviral effects, non-cytotoxic characteristics, and positive effects in complementary therapy for periodontal disease and tissue repair. Phthalocyanine exhibits excellent antimicrobial properties against bacteria, fungi, and viruses, along with low cytotoxicity, showing promising results in wound healing processes. It can be considered a suitable chemical agent for post-operative control.

Recebido em: 09/2024
Aprovação final em: 11/2024



Introdução

A utilização de substâncias químicas como coadjuvantes no tratamento odontológico é comum em muitas áreas de atuação. Em Periodontia, sabe-se que a remoção mecânica do biofilme dentário utilizando escovas convencionais ou interdentais e fio dental é essencial para manter a saúde periodontal. Contudo, existem eventuais situações de maior dificuldade de uso de meios mecânicos de higienização. Quando em pós-operatório de cirurgias bucais, além de ser um momento de maior susceptibilidade a infecções, a remoção mecânica de biofilme tem potencial risco de trauma na região operada, sendo o controle químico do biofilme supragengival mandatório (GKATZONIS *et al.*, 2018).

Dentre as substâncias químicas disponíveis em várias formulações de veículo para aplicação intrabucal, o digluconato de clorexidina (CHX) é o mais prescrito após cirurgias periodontais, por ser um agente antisséptico de amplo espectro e proporcionar bom controle de biofilme e inflamação gengival. Os estudos demonstram que a CHX apresenta efeito antibacteriano, antifúngico e antiviral, além de propriedades como substantividade, evidenciando atividade antimicrobiana por até 12 horas (BRECX *et al.*, 1990; OVERHOLSER *et al.*, 1990; CHARLES *et al.*, 2004; LÖE; SCHIØTT, 1970). No entanto, o uso contínuo da CHX pode apresentar efeitos adversos como pigmentação extrínseca dos dentes, disgeusia, sensação geral de queimação, dor, irritação, descamação leve e ulceração da mucosa (FLÖTRA *et al.*, 1971; RICHARDS, 2017). Ademais, estudos laboratoriais certificam concentrações citotóxicas de CHX para células, podendo inibir proliferação de fibroblastos, redução da síntese de colágeno e influenciando negativamente a migração celular (DOGAN *et al.*, 2003; BOISNIC *et al.*, 2006; LIU *et al.*, 2018; BERNER *et al.*, 2020).

Outros tipos de agentes químicos vêm sendo desenvolvidos visando os mesmos benefícios porém com efeitos colaterais reduzidos. Dentre esses, agentes que liberam oxigênio têm ganhado destaque por apresentar além do efeito antimicrobiano, um significativo potencial para o padrão de cicatrização (EISENBUD, 2012). O oxigênio auxilia no metabolismo bioquímico e função celular, e tem papel no combate à infecção, facilitando também a cascata de cicatrização de feridas. Existe forte evidência científica para os tratamentos com liberação de oxigênio na profilaxia contra infecção e para facilitar o reparo de feridas, incluindo tratamentos tópicos com substâncias oxidativas (EISENBUD, 2012). O estado de oxigenação da ferida é um dos principais determinantes dos resultados da cicatrização. É importante ressaltar que tanto a falta quanto o excesso de oxigênio podem impedir o processo de cicatrização. Sendo assim, abordagens terapêuticas visando a detecção de oxigênio são necessárias para determinação da quantidade de oxigenação para sucesso no tratamento (SEN, 2009).

As ftalocianinas ou derivados de ftalocianinas (PHY) são compostos químicos que podem estar associados a outros elementos como cobalto, alumínio, zinco ou ferro que são amplamente estudados devido aos efeitos positivos na terapia fotodinâmica antimicrobiana (aTFD), sendo utilizados como corantes fotossensibilizantes. A aTFD é baseada na associação de oxigênio, uma fonte de luz e um fotossensibilizador que, juntos, produzem agentes letais para as células microbianas (NYAMU *et al.*, 2018). A molécula de PHY é ativada pela absorção da luz visível, desencadeando reações eletrônicas a partir do seu estado excitado, além de apresentar uma boa profundidade de penetração no tecido, levando a melhor resposta da aTFD (YOUNG *et al.*, 2016). Outra classe de PHY pouco explorada na literatura são as autoativadas, caracterizadas por um amplo espectro de ação baseado na autoativação e formação contínua e localizada de oxigênio reativo. Este composto é ativado na presença de oxigênio molecular, sem a necessidade de luz, produtos químicos ou eletricidade (SANTOS *et al.*, 2020; TEODORO *et al.*, 2020). Um derivado eficaz de ftalocianina para aplicação como agente antimicrobiano deve apresentar alto rendimento quântico para aumentar a produção de oxigênio singleto (NYAMU *et al.*, 2018). Esse mecanismo de ação é de particular interesse na área da periodontia, uma vez que esse composto é letal as bactérias periodontopatogênicas com modificações nas membranas e/ou proteínas da membrana plasmática (GARCIA *et al.*, 2011).

A atividade antimicrobiana da ftalocianina de zinco (PHY) foi investigada em relação ao periodonto patógeno *Porphyromonas gingivalis* (KO *et al.*, 2013). Descobriu-se que PHY demonstrou toxicidade parcial contra essa bactéria, mesmo na ausência de ativação por luz. Quando combinado



com lipossomas, sua toxicidade aumentou para aproximadamente 80%. No mesmo ano, Spesia e Durantini (2013) exploraram a fotoinativação de *Streptococcus mitis* induzida por um derivado de zinco de PHY em diversas condições experimentais. Foi observado que a atividade fotodinâmica da PHY resultou em alterações nos componentes citoplasmáticos e modificações na membrana celular, levando à inativação do *S. mitis*. Outro trabalho de Vilsinski e colaboradores (2015) associaram a PHY a um polímero baseado nos princípios de sistemas de liberação controlada de fármacos (DDS) e observaram a fotoinativação de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Candida albicans*. Embora tenha sido observado um efeito antimicrobiano contra *S. aureus* e *C. albicans*, a fotoinativação contra *E. coli*, uma bactéria gram-negativa, foi ineficaz, mesmo com o aumento da concentração de PHY e do tempo de irradiação luminosa.

Desta forma, a literatura possui evidências sobre o uso da ftalocianina fotoativada porém com poucas informações da autoativada. Portanto o objetivo deste artigo foi revisar a literatura de forma integrativa a respeito das propriedades das Ftalocianinas autoativadas e os benefícios de sua aplicação na odontologia.

Materiais e Métodos **Estratégias de busca**

O levantamento bibliográfico foi realizado através de uma busca na base de dados MEDLINE/ PubMed no período de 2020 a 2022. Foram utilizados os descritores *phthalocyanine* "AND" *dentistry*. As buscas foram feitas com intuito de localizar estudos experimentais. Foram incluídos artigos publicados em língua inglesa, portuguesa e espanhola. A busca resultou em um total de 12 artigos. Após a leitura dos artigos foram selecionados um total de 8 artigos nos quais apresentavam como estudo a PHY autoativada. Foram excluídos artigos que apresentavam a PHY ativada por luz.

Resultados e discussão

Os estudos *in vitro* e *in vivo* incluídos demonstraram efeitos da PHY autoativada com potencial antibacteriano, antifúngico, antibiofilme, antiviral, sendo não citotóxica e também apresentando efeitos positivos na terapia complementar da doença periodontal e na cicatrização de feridas (Quadro 1). Teodoro e colaboradores em 2020 (TEODORO *et al.*, 2020), constataram efeito antimicrobiano da PHY contra *Streptococcus mutans*, além de comparar a citotoxicidade do composto com o fluoreto de sódio nas concentrações encontradas nos produtos para uso odontológico. A PHY apresentou baixa citotoxicidade, podendo ser seguramente utilizada em estudos clínicos, corroborando com a avaliação de citotoxicidade de Santos e cols. em 2021 (SANTOS, P. *et al.*, 2021). Essa PHY, quando incorporada em produtos de uso odontológico, enxaguatório e gel dental, apresentou intensa atividade antimicrobiana contra diversos microorganismos: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella sp.*, *Candida albicans*, e *Aspergillus niger*. Com a exposição de um minuto de contato, ambos produtos (enxaguatório e gel) apresentaram redução de bactérias e fungos em 99,99% na contagem de micro-organismos (ORCINA *et al.*, 2021).

Em estudo utilizando uma formulação de enxaguatório e gel dental contendo PHY autoativada, observou-se atividade antiviral *in vitro* contra o SARS-CoV-2. O enxaguatório revelou 90% de porcentagem de inativação viral e o gel demonstrou 99,99% (SANTOS, C. *et al.*, 2021). O mesmo grupo de pesquisa desenvolveu um estudo clínico piloto com objetivo de avaliar os efeitos da escovação com dentifrício contendo PHY na redução intraoral da carga viral do SARS-CoV-2. Foram selecionados 20 pacientes diagnosticados com COVID-19, nos quais realizaram escovação durante dois minutos com o dentifrício contendo PHY. Foi realizada a avaliação pelo teste de RT-PCR coletando saliva não estimulada dos participantes antes, cinco minutos e trinta minutos após a escovação. Este estudo piloto mostrou que a ação da higiene bucal associada ao dentifrício contendo PHY pode ser uma importante ferramenta para redução da carga viral do SARS-CoV2 na cavidade oral, uma vez que constatou diferença estatística significativa na redução viral no tempo de trinta minutos comparado ao inicial e cinco minutos após escovação (POLETI *et al.*, 2021).

Outra propriedade observada da PHY é relacionada a sua ação antibiofilme que foi incorporada



em formulações odontológicas com e sem fluoreto de sódio e testadas contra biofilmes de *S. mutans*. Os produtos com PHY (enxaguatórios e dentifrícios) foram comparados com marcas comerciais conhecidas. As soluções permaneceram em contato com o biofilme por cinco, dez e trinta minutos, e após a exposição foi avaliada a biomassa e a viabilidade celular. Todas as formulações reduziram a biomassa e o dentifrício e enxaguatório com PHY apresentaram melhoras significativamente maiores na redução da viabilidade celular do biofilme de *S. mutans* em cinco minutos comparados com as marcas comerciais (SANTOS *et al.*, 2020).

Foi publicado um relato de caso em que foi observado um possível benefício no controle de cálculo e manchamento a partir do uso diário do PHY em formulação de dentifrício. Foi estabelecido um protocolo de escovação três vezes ao dia por seis meses para um paciente fumante com controle de placa insatisfatório e queixa de manchamento dos dentes. Em relação aos parâmetros centrados na percepção do paciente, foi relatado uma melhora significativa nas manchas e quantidade de placa que posteriormente foram confirmados pelo exame clínico dos pesquisadores. De acordo com o relato do paciente, confirmado pelo exame clínico dos pesquisadores, a quantidade e a frequência do acúmulo de manchas e cálculo no período de avaliação foram significativamente menores (SANTOS; ZANGRANDO; VILHENA, 2021).

Um dos estudos foi conduzido com o objetivo de descrever as manifestações orais da doença do coronavírus (COVID 19) e expor a reposta dos pacientes tratados com Phtalox®. Os pacientes apresentavam como sinal clínico a presença de ulcerações na boca, nos quais foram orientados a realizar colutório de Phtalox® por 1 minuto durante 5 vezes ao dia. Como resultado, todos os pacientes apresentaram melhora rápida das lesões e da sintomatologia dolorosa. Com esse estudo foi possível concluir a eficácia do PHY na cicatrização de úlceras (ORCINA; SANTOS, 2021).

Quadro 1 - Estudos pré-clínicos e clínicos com o uso da PHY autoativada e suas propriedades.

PROPRIEDADE	PHY Autoativada in vitro	PHY Autoativada in vivo/clínicos
Antibacteriana	• SANTOS <i>et al.</i>, 2020 • TEODORO <i>et al.</i>, 2020 • ORCINA <i>et al.</i>, 2021	
Antifúngica	• ORCINA <i>et al.</i>, 2021	
Antibiofilme	• SANTOS <i>et al.</i>, 2020	
Não citotóxica	• TEODORO <i>et al.</i>, 2020 • SANTOS, P. <i>et al.</i>, 2021	•ALPASLAN <i>et al.</i>, 2021
Terapia Complementar (Doença periodontal)		•SANTOS;ZANGRANDO; VILHENA, 2021
Antiviral	• SANTOS, P. <i>et al.</i>, 2021 • SANTOS, C. <i>et al.</i>, 2021	• POLETI <i>et al.</i>, 2021 • VILHENA <i>et al.</i>, 2021 • ORCINA; PIETRO; KURODA <i>et al.</i>, 2022
Cicatrização de úlceras		• ORCINA; SANTOS, 2021 • ORCINA <i>et al.</i>, 2021

Fonte: Os autores.

A literatura apresenta diferentes agentes antimicrobianos que podem ser utilizados nos pós-operatórios de procedimentos odontológicos. Atualmente a PHY tem sido estudada por apresentar várias propriedades importantes como ação antimicrobiana, antifúngico, antiviral, efetividade no controle do biofilme, além de propriedades auxiliares no reparo de feridas. Além disso, a PHY apresenta



baixa toxicidade, podendo ser utilizado clinicamente. Os compostos de PHY têm várias aplicações na saúde devido às suas excelentes propriedades fotoquímicas, fotofísicas, fotobiológicas, além de sua alta atividade fotodinâmica. As PHY são fáceis de sintetizar, têm eliminação rápida com efeitos adversos mínimos, sendo aplicados no desenvolvimento de produtos farmacêuticos e medicinais com objetivo de aplicações comerciais e industriais, e estão comercialmente disponíveis (RIBEIRO *et al.*, 2013). A PHY autoativada é um derivado caracterizado pelo amplo espectro de ação baseado na autoativação e na formação contínua e localizada de oxigênio reativo, sem necessidade de ativação externa por luz, produtos químicos ou eletricidade, exceto a presença de oxigênio molecular.

Sabe-se que o digluconato de Clorexidina (CHX) é um agente químico extensamente utilizado e estudado a mais de 50 anos, apresentando ação anti-placa e anti-inflamatória, sendo considerado padrão ouro para controle do biofilme dental (LÖE; SCHIØTT, 1970). Devido a seu efeito antimicrobiano, antifúngico e antiviral, a CHX apresenta diversas indicações sugeridas pela literatura, como tratamento adjuvante para redução do biofilme, controle de microrganismos após procedimentos cirúrgicos, antisséptico antes de procedimentos (WESTFELT, 1996). Além disso, a CHX apresenta alta substantividade, propriedade essencial para um maior tempo de contato na eliminação de microrganismos (HORTENSE *et al.*, 2010). No entanto, alguns estudos revelam efeito citotóxico da CHX contra diversas células, como: fibroblastos gengivais humanos (MADHUSUDANAN; RENJITH, 2020; BERNER *et al.*, 2020; COELHO *et al.*, 2019; DOGAN *et al.*, 2003; HIDALGO; DOMINGUEZ, 2001; LIU *et al.*, 2018; MARIOTTI; RUMPF, 1999; PUCHER; DANIEL, 1992; SAWADA *et al.*, 2015; SCHMIDT *et al.*, 2015; SUKUMARAN; VADAKKEKUTTICAL; KANAKATH, 2020; THOMAS *et al.*, 2009; TSOUROUNAKIS *et al.*, 2012; WYGANOWSKA-SWIATKOWSKA *et al.*, 2016; YAYLI *et al.*, 2021), fibroblastos animais (GIANNELLI *et al.*, 2008; MÜLLER; KRAMER, 2008; REDDING; BOOTH, 1991), células ósseas (LIU *et al.*, 2018; GIANNELLI *et al.*, 2008; CABRAL; FERNANDES, 2007), células do ligamento periodontal (CHANG *et al.*, 2001; TSOUROUNAKIS *et al.*, 2012), células neuronais (DOAN *et al.*, 2012), células de Schwann (DOAN *et al.*, 2012), células endoteliais (GIANNELLI *et al.*, 2008), epiteliais (SCHMIDT *et al.*, 2015) e mioblastos (LIU *et al.*, 2018). Clinicamente o uso de CHX pode levar a alterações no paladar, pigmentação dos dentes e dorso lingual, irritação das mucosas e ardência bucal (FLÖTRA *et al.*, 1971; RICHARDS, 2017; PEGORARO *et al.*, 2014). Essas condições justificam a busca de soluções alternativas que sejam capazes de oferecer benefícios clínicos semelhantes a CHX, contudo, com menos efeitos citotóxicos e adversos ao organismo.

Uma das soluções alternativas é a PHY, que tem apresentado resultados positivos e promissores. A PHY não ativada pela luz, apresenta atividade antimicrobiana contra uma série de microrganismos, incluindo vírus e ação antibiofilme (TEODORO *et al.*, 2020; SANTOS *et al.*, 2020). Quando incluídos em formulações para uso odontológico, a PHY reduz 99,99% na contagem de bactérias e fungos, e revelam a porcentagem de 90% ou mais de inativação viral (ORCINA *et al.*, 2021; SANTOS, C. *et al.*, 2021). Em um estudo realizado clinicamente com enxaguatório de PHY 0,12%, houve melhora significativa nos sintomas clínicos causados pelo coronavírus (ORCINA; SANTOS, 2021; SANTOS, P. *et al.*, 2021). A PHY incorporada à formulação de dentifrício foi utilizada para auxílio na terapia periodontal de suporte e controle de formação de manchamento em um paciente fumante, mostrando diminuição no depósito de cálculo durante seis meses de acompanhamento (SANTOS; ZANGRANDO; VILHENA, 2021). Em relação aos estudos clínicos, nenhum efeito adverso da PHY foi relatado, observação corroborada com estudos laboratoriais que demonstraram sua não-citotoxicidade, trazendo segurança para futuras investigações (TEODORO *et al.*, 2020; SANTOS, P. *et al.*, 2021).

Um estudo *in vitro* recente do nosso grupo de pesquisa avaliou o efeito da PHY no ensaio de reparo de feridas. Foi observado que a PHY 0,0075% e PHY 0,12% não afetaram negativamente o fechamento da ferida experimental, ao contrário, não houve diferença significativa com o grupo controle positivo. O grupo com a CHX na concentração de 0,0075% não apresentou diferença significativa, também permitindo o fechamento da ferida. Já o grupo com CHX 0,12% influenciou negativamente não permitindo a migração celular influenciando negativamente no fechamento da ferida experimental. Ao realizar a análise entre os grupos foi observado que houve melhor fechamento da



ferida cirúrgica no grupo com PHY 0,0075% do que no grupo com CHX 0,12% (SANTOS, 2022). É sugerido que a PHY gera espécies reativas de oxigênio que ajudam na proliferação celular através das células-tronco que regulam a inflamação, realizam a remodelação do colágeno além de inibir o desenvolvimento de microorganismos (VELLEJO *et al.*, 2021). Porém o mecanismo de ação que leva a todos esses benefícios ainda não foi completamente esclarecido o que revela a escassez de estudos com a classe das PHY.

Apesar dos resultados positivos e promissores do uso da PHY, ainda são necessários estudos clínicos avaliando o benefício da PHY no controle de microrganismos e cicatrização de feridas. Portanto, estudos com diferentes protocolos de aplicação e concentração de PHY precisam ser realizados.

Conclusão

As PHY têm apresentado excelentes propriedades antimicrobianas contra bactérias, fungos e vírus além de baixa citotoxicidade, com resultados promissores no processo de reparo de feridas e podendo ser um bom agente químico indicado para o controle pós-operatório.

Referências

BERNER, T.; NAKAHARA, K.; KOBAYASHI, E.; TANAKA, A.; TANIGUCHI, Y.; IIZUKA, T.; SAWADA, K. Investigating the effect of antiseptic solution on the release of interleukin-6 and transforming growth factor beta 1 from human gingival fibroblasts using wound healing assays. **Journal of oral science**, v. 62, n. 3, p. 293-297, 2020.

CABRAL, C.T.; FERNANDES, M.H. In vitro comparison of chlorhexidine and povidone-iodine on the long-term proliferation and functional activity of human alveolar bone cells. **Clinical Oral Investigations**, v. 11, p. 155-164, 2007.

CHEN, Z.; ZHANG, Y.; WANG, D.; LI, L.; ZHOU, S.; HUANG, J. H.; CHEN, J.; HU, P.; HUANG, M. Photodynamic antimicrobial chemotherapy using zinc phthalocyanine derivatives in treatment of bacterial skin infection. **Journal of biomedical optics**, v. 21, n. 1, p. 018001-018001, 2016.

COELHO, A. S.; LARANJO, M.; GONÇALVES, A. C.; PAULA, A.; PAULO, S.; ABRANTES, A. M.; CAMELO, F.; FERREIRA, M. M.; SILVA, M. J.; CARRILHO, E.; BPTELHO, M. F. Cytotoxic effects of a chlorhexidine mouthwash and of an enzymatic mouthwash on human gingival fibroblasts. **Odontology**, v. 108, p. 260-270, 2020.

DOAN, L.; PISKOUN, B.; ROSENBERG, A. D.; BLANCK, T. J.; PHILLIPS, M. S.; XU, F. In vitro antiseptic effects on viability of neuronal and Schwann cells. **Regional Anesthesia & Pain Medicine**, v. 37, n. 2, p. 131-138, 2012.

DOGAN, S.; GÜNAY, H.; LEYHAUSEN, G.; GEURTSSEN, W. Effects of low-concentrated chlorhexidine on growth of *Streptococcus sobrinus* and primary human gingival fibroblasts. **Clinical Oral Investigations**, v. 7, p. 212-216, 2003.

FLÖTRA, L.; GJERMO, P.; RÖLLA, G.; WAERHAUG, J. Side effects of chlorhexidine mouth washes. **European Journal of Oral Sciences**, v. 79, n. 2, p. 119-125, 1971.

GIANNELLI, M.; CHELLINI, F.; MARGHERI, M.; TONELLI, P.; TANI, A. Effect of chlorhexidine digluconate on different cell types: a molecular and ultrastructural investigation. **Toxicology in vitro**, v. 22, n. 2, p. 308-317, 2008.

HIDALGO, E.; DOMINGUEZ, C. Mechanisms underlying chlorhexidine-induced cytotoxicity. **Toxicology in vitro**, v. 15, n. 4-5, p. 271-276, 2001.

HORTENSE, S. R.; CARVALHO, É. DA S.; CARVALHO, F. S. DE; SILVA, R. P. R. DA; BASTOS, J. R. DE M.; BASTOS, R. DA S. Uso da clorexidina como agente preventivo e terapêutico na odontologia. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, v. 22, n. 2, p. 178-184, 2010.

LIU, J. X.; Werner, J.; Kirsch, T.; Zuckerman, J. D.; Virk, M. S. Cytotoxicity evaluation of chlorhexidine gluconate



on human fibroblasts, myoblasts, and osteoblasts. **Journal of bone and joint infection**, v. 3, n. 4, p. 165-172, 2018.

LÖE, H.; RINDOM, S.C. The effect of mouthrinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. **Journal of periodontal research**, v. 5, n. 2, p. 79-83, 1970.

MADHUSUDANAN, S.; RENJITH, A. Comparative Evaluation of Cytotoxicity of 0.12% and 0.2% Chlorhexidine, 2% Povidone Iodine, 3% Hydrogen Peroxide and 0.9% Normal Saline Solutions on Fibroblasts-An Invitro Study. **Journal of Clinical & Diagnostic Research**, v. 14, n. 9, 2020.

MARIOTTI, A. J.; RUMPF, D. AH. Chlorhexidine-induced changes to human gingival fibroblast collagen and non-collagen protein production. **Journal of periodontology**, v. 70, n. 12, p. 1443-1448, 1999.

MÜLLER, G.; KRAMER, A. Biocompatibility index of antiseptic agents by parallel assessment of antimicrobial activity and cellular cytotoxicity. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 61, n. 6, p. 1281-1287, 2008.

ORCINA, B.D.F.; REIA, V.B.; SANTOS, C.A.; PERES, M.H.; VILHENA, F.V.; SANTOS, P.S.S. Antibacterial and antifungal activity of intraoral products containing phthalocyanine: **In vitro study**. 2021.

ORCINA, B. F.; PIETRO, E. C. I. N.; KURODA, J. P. G.; ALVES, L. M. C.; RAGGHianti, M. S.; OLIVEIRA, R. C.; SIMÃO, A. N. C.; VILHENA, F. V.; SANTOS, P.S.S. Oral Antiseptic Spray Containing Phthalocyanine Solution Reduced Saliva SARS-CoV-2 Viral Load: Case Series. **International Archives of Otorhinolaryngology**, v. 26, p. 293-295, 2022.

ORCINA, B. F.; SANTOS, P.S.S. Oral manifestation COVID-19 and the rapid resolution of symptoms post-phthalox treatment: a case series. **Int. J. Odontostomat**, v. 15, n. 1, p. 67-70, 2021.

PEGORARO, J.; SILVESTRI, L.; CARA, G.; STEFENON, L.; MOZZINI, C. B. Efeitos adversos do gluconato de clorexidina à 0, 12%. **Journal of Oral Investigations**, v. 3, n. 1, p. 33-37, 2015.

POLETI, M. L.; GREGÓRIO, D.; BISTAFFA, A. G. I.; VILHENA, F. V.; SIMÃO, A. N. C.; MORI, M. T. E.; STADTLOBER, N. P.; LOZOVOY, M. A. B.; SANTOS, P. S. S.; TATIBANA, B. T.; FERNANDES, T. M. F. Toothbrushing with a dentifrice containing antimicrobial phthalocyanine derivative for the intraoral reduction of viral load of SARS-CoV-2: **a pilot study**. 2021.

PUCHER, J. J.; DANIEL, C. The effects of chlorhexidine digluconate on human fibroblasts in vitro. **Journal of periodontology**, v. 63, n. 6, p. 526-532, 1992.

REDDING, W. R.; BOOTH, L. C. Effects of Chlorhexidine Gluconate and Chlorous Acid-Chlorine Dioxide on Equine Fibroblasts and Staphylococcus aureus. **Veterinary Surgery**, v. 20, n. 5, p. 306-310, 1991.

RIBEIRO, A. P.; ANDRADE, M. C.; BAGNATO, V. S.; VERGANI, C. E.; PRIMO, F. L.; TEDESCO, A. C.; PAVARINA, A. C. Antimicrobial photodynamic therapy against pathogenic bacterial suspensions and biofilms using chloro-aluminum phthalocyanine encapsulated in nanoemulsions. **Lasers in medical science**, v. 30, p. 549-559, 2015.

RICHARDS, D. Chlorhexidine mouthwash plaque levels and gingival health. **Evidence-based dentistry**, v. 18, n. 2, p. 37-38, 2017.

SAWADA, K.; CABALLÉ-SERRANO, J.; BOSSHARDT, D. D.; SCHALLER, B.; MIRON, R. J.; BUSER, D.; GRUBER, R. Antiseptic solutions modulate the paracrine-like activity of bone chips: differential impact of chlorhexidine and sodium hypochlorite. **Journal of clinical periodontology**, v. 42, n. 9, p. 883-891, 2015.

SANTOS, C.; TEODORO, G.; SIBELINO, S.; NOVAES, P.; FARIAS, M.; VILHENA, F. **Antibiofilm action of PHTHALOX®-containing oral care formulations**. **J Dent Res**, v. 99, n. Spec Iss A, p. abstract number, 3326, 2020.

SANTOS, C.; ORCINA, B.F.; REIA, V. C.B.; RIBEIRO, L. G.; GROTTTO, R. M. T.; PRUDENCIATTI, A.; MORAES, L.



- N.; ZANGRANDO, M.R; VILHENA, F. V.; SANTOS, P. S.S. Virucidal activity of the antiseptic mouthwash and dental gel containing anionic phthalocyanine derivative: in vitro study. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry**, p. 269-274, 2021.
- SANTOS, C.; RAGGHianti, M.; VILHENA, F. V. Adjuvant use of phthalocyanine derivative for calculus control. **International Journal of Case Reports and Images**, v. 12, p. 101220-101221, 2021.
- SANTOS, P. S.S; ORCINA, B.F; MACHADO, R. R. G.; VILHENA, F. V.; ALVES, L. M.C; ZANGRANDO, M. S. R.; OLIVEIRA, R. C.; SOARES, M. Q. S.; SIMÃO, A. N. C.; PIETRO, E. C. I. N.; KURODA, J. P. G.; BENJAMIM, I. A.; ARAUJO, D. B.; TOMA, S. H.; FLOR, L.; ARAKI, K.; DURIGON, E. L. Beneficial effects of a mouthwash containing an antiviral phthalocyanine derivative on the length of hospital stay for COVID-19: **randomised trial**. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 19937, 2021.
- SCHMIDT, J.; ZYBA, V.; JUNG, K.; RINKE, S.; HAAK, R.; MAUSBERG, R. F.; ZIEBOLZ, D. Cytotoxic effects of octenidine mouth rinse on human fibroblasts and epithelial cells—an in vitro study. **Drug and Chemical Toxicology**, v. 39, n. 3, p. 322-330, 2016.
- SEN, C. K. Wound healing essentials: let there be oxygen. **Wound repair and regeneration**, v. 17, n. 1, p. 1-18, 2009.
- SUKUMARAN, S. K.; VADAKKEKUTTICAL, R. J.; KANAKATH, H. Comparative evaluation of the effect of curcumin and chlorhexidine on human fibroblast viability and migration: An in vitro study. **Journal of Indian Society of Periodontology**, v. 24, n. 2, p. 109, 2020.
- TEODORO, G.; SANTOS, C.; CAMPOS, M.A.; KOGA-ITO, C.; SIBELINO, S.; VILHENA, F. PHTALOX® antimicrobial action and cytotoxicity: **in vitro study**. **J Dent Res**, v. 99, n. SpecIss A, 2020.
- THOMAS, G. W.; RAEL, L. T.; BAR-OR, R.; SHIMONKEVITZ, R.; MAINS, C. W.; SLONE, D. S.; CRAUN, M. L.; BAR-OR, D. Mechanisms of delayed wound healing by commonly used antiseptics. **Journal of Trauma and Acute Care Surgery**, v. 66, n. 1, p. 82-91, 2009.
- TSOUROUNAKIS, I.; PALAIOLOGOU-GALLIS, A. A.; STOUTE, D.; MANEY, P.; LALLIER, T. E. Effect of essential oil and chlorhexidine mouthwashes on gingival fibroblast survival and migration. **Journal of periodontology**, v. 84, n. 8, p. 1211-1220, 2013.
- VALLEJO, M. C. S.; MOURA, N. M. M.; GOMES, A. T. P. C.; JOAQUINITO, A. S. M.; FAUSTINO, M. A. F.; ALMEIDA, A.; GONÇALVES, I.; SERRA, V. V.; NEVES, M. G. P. M. S. The role of porphyrinoid photosensitizers for skin wound healing. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 8, p. 4121, 2021.
- VILHENA, F. V.; ORCINA, B. D. F.; LEMOS, L.; LESS, J. C. F.; PINTO, I.; SANTOS, P. S. D. S. Elimination of SARS-CoV-2 in nasopharynx and oropharynx after use of an adjuvant gargling and rinsing protocol with an antiseptic mouthwash. **Einstein (Sao Paulo)**, v. 19, 2022.
- WESTFELT, E. Rationale of mechanical plaque control. **Journal of clinical periodontology**, v. 23, n. 3, p. 263-267, 1996.
- WYGANOWSKA-SWIATKOWSKA, M.; KOTWICKA, M.; URBANIAK, P.; NOWAK, A.; SKRZYPCZAK-JANKUN, E.; JANKUN, J. Clinical implications of the growth-suppressive effects of chlorhexidine at low and high concentrations on human gingival fibroblasts and changes in morphology. **International Journal of Molecular Medicine**, v. 37, n. 6, p. 1594-1600, 2016.
- YAYLI, N. A.; TUNC, S. K.; DEGIRMENCI, B. U.; DIKILITAS, A.; TASPINAR, M. Comparative evaluation of the cytotoxic effects of different oral antiseptics: A primary culture study. **Nigerian Journal of Clinical Practice**, v. 24, n. 3, p. 313-320, 2021.