



Ricevuto:
7 giugno 2012
Accettato:
31 luglio 2012
Disponibile online:
3 ottobre 2012

Utilizzo di clorexidina nell'igiene orale: indicazioni della letteratura

A review of the literature on use of chlorhexidine in oral hygiene

A. Genovesi^a, C. Sanavia^b, C. Lorenzi^c, F. Bisacchi^d, L. Giacomelli^c, O. Marchisio^e, G.M. Nardi^{f,*}, SISIO Working Group¹

^a *Professore a contratto, Master di I livello in Implantoprotesi Orale, Università di Pisa*

^b *Professore a contratto, Università di Genova*

^c *Consulente Istituto Stomatologico Toscano*

^d *Igienista dentale*

^e *Professore a contratto, Università di Pavia*

^f *Ricercatore confermato, Università La Sapienza Roma*

Disponibile online all'indirizzo

SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Riassunto

Obiettivi: Questa analisi si propone di identificare le principali evidenze della letteratura a oggi disponibili sull'utilizzo di collutori a base di clorexidina e, alla luce dei risultati clinici, discutere il suo possibile ruolo in un protocollo di igiene orale domiciliare.

Materiali e metodi: Il gruppo di lavoro, dopo aver analizzato la letteratura a oggi disponibile su clorexidina in diverse popolazioni di pazienti, ha identificato i lavori più rilevanti, con particolare riferimento a studi clinici sperimentali.

Risultati e conclusioni: Questo studio, sulla base delle evidenze a oggi disponibili, suggerisce un maggiore utilizzo di clorexidina nell'abituale igiene orale domiciliare, in aggiunta allo spazzolamento, in diverse popolazioni di pazienti. È inoltre possibile ipotizzare l'inizio di un nuovo ciclo di valutazioni che comporti sia nuovi trial clinici randomizzati sia studi condotti in uno scenario di pratica clinica, con l'obiettivo di approfondire efficacia e sicurezza di clorexidina.

© 2012 Elsevier Srl. Tutti i diritti riservati.

Parole chiave: Clorexidina, Collutori, Controllo chimico biofilm batterico, Igiene orale, Prevenzione

Abstract

Objectives: This analysis reviews the key evidence on chlorhexidine-based anti-bacterial mouthwash available in medical literature. The possible role of chlorhexidine in oral hygiene is also discussed.

Materials and methods: After a careful review of the body of literature on chlorhexidine in different populations of patients, the Working Group has identified the most important studies, with a particular focus on experimental clinical trials.

Results and conclusions: This study suggests, on the basis of available evidence, a wider use of chlorhexidine in oral hygiene, as an addition to standard tooth brushing. Moreover, further research in the field is advocated, including randomized clinical trials and observational studies conducted in a real-life scenario, aimed at further characterize the effectiveness and safety of chlorhexidine.

© 2012 Elsevier Srl. All rights reserved.

Key words: Chlorhexidine, Mouthrinses, Chemical control bacterial biofilm, Oral hygiene, Prevention

* Autore di riferimento:

Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillofacciali, Via Caserta, 6 – 00161 Roma.
e-mail: giannamaria.nardi@uniroma1.it, nardi.giannamaria@gmail.com (G.M. Nardi).

¹ *SISIO Working Group: F. Bisacchi, A. Butera, R. Casula, F. Esposito, A. Genovesi, L. Giacomelli, M. Iadarola, A. Lanatà, C. Lorenzi, O. Marchisio, M. Montepietra, G. M. Nardi, C. Sanavia, M. Ricci*

Introduzione

Il controllo dell'accumulo del biofilm batterico ha rappresentato, negli ultimi anni, il principale approccio per la prevenzione delle infezioni del cavo orale, come carie e parodontite [1]. Tuttavia, la prevalenza di queste patologie è ancora elevata e, pertanto, appaiono necessari ulteriori sforzi per massimizzare l'efficacia delle diverse strategie di intervento utilizzate per la limitazione della crescita del biofilm batterico [1].

Clorexidina (CHX), somministrata come collutorio, è una molecola ampiamente utilizzata nell'igiene orale, caratterizzata da un'elevata efficacia antisettica [2]. Inoltre, CHX è in grado di formare un legame stabile con le proteine espresse dalla mucosa orale, garantendo quindi un effetto antibatterico prolungato nel tempo [2].

Nonostante CHX sia ampiamente diffusa nelle strategie di igiene orale [2], domiciliare e non, a oggi non sono ancora disponibili protocolli specifici, in lingua italiana, che documentino l'utilizzo specifico di questa molecola nelle diverse popolazioni di pazienti, come per esempio quelli ortodontici, i parodontopatici, bambini e anziani. Analogamente, sono necessarie indicazioni specifiche per la somministrazione di CHX in pazienti sottoposti a intervento chirurgico del cavo orale o a chirurgia implantare.

L'obiettivo di questa review narrativa, senza pretese di sistematicità, è analizzare la letteratura a oggi disponibile su CHX in collutorio, con particolare riferimento ai massimi livelli di evidenza scientifica, al fine di dare indicazioni immediatamente fruibili circa l'utilizzo di CHX sulla base della tipologia di paziente e dell'intervento attuato.

Materiali e metodi

È stata condotta una ricerca nei principali database di letteratura scientifica (PubMed e ScienceDirect) utilizzando "Chlorhexidine AND mouthrinse" come parole chiave. I risultati sono stati ampliati sulla base delle conoscenze degli autori e dei riferimenti bibliografici citati negli articoli identificati. Sono state considerate sia clorexidina diacetato sia clorexidina gluconato.

Data la natura narrativa della review, sono stati selezionati i lavori giudicati maggiormente rilevanti, con particolare riferimento agli studi clinici sperimentali, in particolare quelli randomizzati, e alle metanalisi. I risultati sono stati stratificati in riferimento alle seguenti categorie di pazienti:

- paziente ortodontico;
- paziente parodontopatico;
- paziente chirurgico o implantare;
- paziente con patologie sistemiche;
- paziente pediatrico;
- paziente anziano.

Risultati

Clorexidina nel paziente ortodontico

L'accumulo di placca a livello dentale e di apparecchi ortodontici fissi rappresenta un problema centrale nel paziente ortodontico [3]. Pertanto, è necessario adottare misure adeguate per prevenire questo fenomeno.

Nel corso di uno studio prospettico, randomizzato in doppio cieco, con disegno cross-over, condotto in adolescenti ($n = 12$; età media $14,1 \pm 1,5$ anni) che presentavano un apparecchio fisso, è stata confrontata l'efficacia a due giorni della somministrazione di CHX 0,2% una volta al giorno con quella dell'applicazione di un dentifricio supplementato con fluoro su una serie di parametri clinici e batteriologici [4,5]. È stata osservata una riduzione significativa del *plaque index* e del *gingival index*, rispetto al basale, in seguito alla somministrazione di CHX ($p \leq 0,03$) [4]. Inoltre, è stato riportato un vantaggio significativo per CHX, rispetto al dentifricio supplementato con fluoro, in tutti i parametri batteriologici osservati: conta vitale, conta batteriologica, numero di unità formanti colonia, *plating efficiency* e presenza di streptococchi *mutans* [5]. In particolare, la flora batterica vitale era pari al 75% del basale con il dentifricio, vs il 30% osservato con CHX [5]. Nel corso del breve periodo di osservazione non sono stati osservati effetti avversi; tuttavia, va sottolineato come il follow-up fosse troppo ridotto per poter trarre informazioni circa la sicurezza di CHX in pazienti ortodontici. Gli autori hanno concluso che CHX può essere un efficace strumento aggiuntivo per l'igiene orale – domiciliare e non – in pazienti ortodontici, e al tempo stesso hanno suggerito di abbinare la somministrazione di questa molecola a un adeguato spazzolamento, al fine di rimuovere meccanicamente dalle superfici dentali e dalle strutture ortodontiche fisse i batteri morti.

Clorexidina nel paziente parodontopatico

Diversi studi hanno valutato l'efficacia di CHX in pazienti con parodontopatia di diversa gravità.

Un trial randomizzato, condotto in 130 soggetti con parodontite cronica o gengivite, ha dimostrato l'efficacia di CHX somministrata per 4 settimane, a due differenti concentrazioni (0,1% e 0,2% bid) nella riduzione di un'ampia serie di parametri clinici (indice di sanguinamento, indice di placca, indice gengivale) [6]. Inoltre, l'utilizzo di CHX non è risultato essere associato a eventi avversi clinicamente rilevanti in ciascuno dei gruppi di trattamento.

Questi risultati sono stati, nel complesso, confermati in un altro trial, in doppio cieco, di natura cross-over e ben disegnato, condotto su 10 pazienti affetti da gengivite [7]. Lo studio comprendeva tre periodi consecutivi, ciascuno della durata complessiva di 11 giorni (7 giorni di trattamento, seguiti da 4 giorni senza trattamento) e separati da un wash-out di 10 giorni: nel primo periodo, i pazienti utilizzavano solo

spazzolamento con dentifricio, nel secondo periodo venivano aggiunti due sciacqui al giorno con CHX 0,2%, mentre nella terza fase veniva ulteriormente aggiunta l'applicazione di un gel di CHX 1,0% sulla superficie linguale. È stato osservato un vantaggio clinicamente rilevante in associazione alla somministrazione di CHX in termini di accumulo di placca (tramite Quigley-Hein Plaque Index, QHI) nel corso dei 4 giorni senza trattamento di ciascun periodo (fig. 1) [7]; inoltre, i campioni di saliva ottenuti nel corso del primo periodo presentavano una carica batterica significativamente superiore rispetto a quelli analizzati nelle altre due fasi dello studio. Gli autori di questo studio hanno concluso come CHX, in aggiunta allo spazzolamento meccanico, rappresenti un efficace mezzo antibatterico in pazienti affetti da gengivite e possa pertanto prevenire la progressione della parodontite. Anche in questo caso, come già osservato per lo studio descritto nel paragrafo sui pazienti ortodontici, non è stato possibile trarre indicazioni di sicurezza a causa del breve periodo di follow-up.

Va inoltre ricordato lo studio di Moreira e Feres-Filho [8], che hanno documentato l'efficacia di CHX 0,2%, in associazione a diverse tecniche di terapia parodontale e antibiotici, nel miglioramento di una serie di parametri clinici, a 6 mesi dal basale, in 30 pazienti affetti da parodontite aggressiva arruolati in uno studio randomizzato [8]. In un altro trial di confronto, con disegno randomizzato e condotto in 116 pazienti in terapia di mantenimento per parodontite cronica, CHX è risultata nel complesso più efficace di due preparazioni fitoterapiche e degli oli essenziali nella riduzione del *plaque index* e del *gingival index* [9]; tali vantaggi sono stati associati a un'efficace azione antibatterica, nei confronti dei ceppi

Streptococcus, *Capnocytophaga*, *Veillonella parvula* e *Actinomyces*. In entrambi gli studi, CHX è stata ben tollerata.

Clorexidina nel paziente chirurgico o implantare

La prescrizione di una terapia di supporto per il mantenimento o il recupero della mucosa orale riveste particolare importanza nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico del cavo orale o implantare [10]. CHX può essere particolarmente vantaggiosa in questo contesto terapeutico: una review sistematica della Cochrane – come noto, una delle fonti di evidenza scientifica più autorevoli a livello mondiale –, che ha valutato un totale di 238 pazienti inclusi in 18 studi randomizzati, ha indicato come questa molecola sia una delle poche misure di provata efficacia per la terapia di mantenimento della mucosa orale in pazienti implantari [10]. Tuttavia, gli autori di questa stessa review hanno evidenziato la necessità di condurre ulteriori studi su questa particolare classe di pazienti, in particolare per confrontare diverse strategie terapeutiche.

Altri studi supportano l'utilizzo di CHX nel paziente sottoposto a chirurgia del cavo orale. La somministrazione pre-operatoria di CHX 0,1%, in associazione ad aspirazione dei detriti, è risultata efficace nella riduzione dei detriti batterici raccolti dopo intervento di estrazione, rispetto a placebo ($p < 0,001$), in uno studio randomizzato condotto su 30 pazienti [11]. Simili risultati sono stati ottenuti in uno studio più ampio ($n = 60$), ma non controllato, nel corso del quale è stata osservata una riduzione del 99% nella concentrazione salivare di *S. aureus*, *S. mutans* e *S. sobrinus*, rispetto a prima della somministrazione di CHX [12]. Infine, i risultati di un altro studio

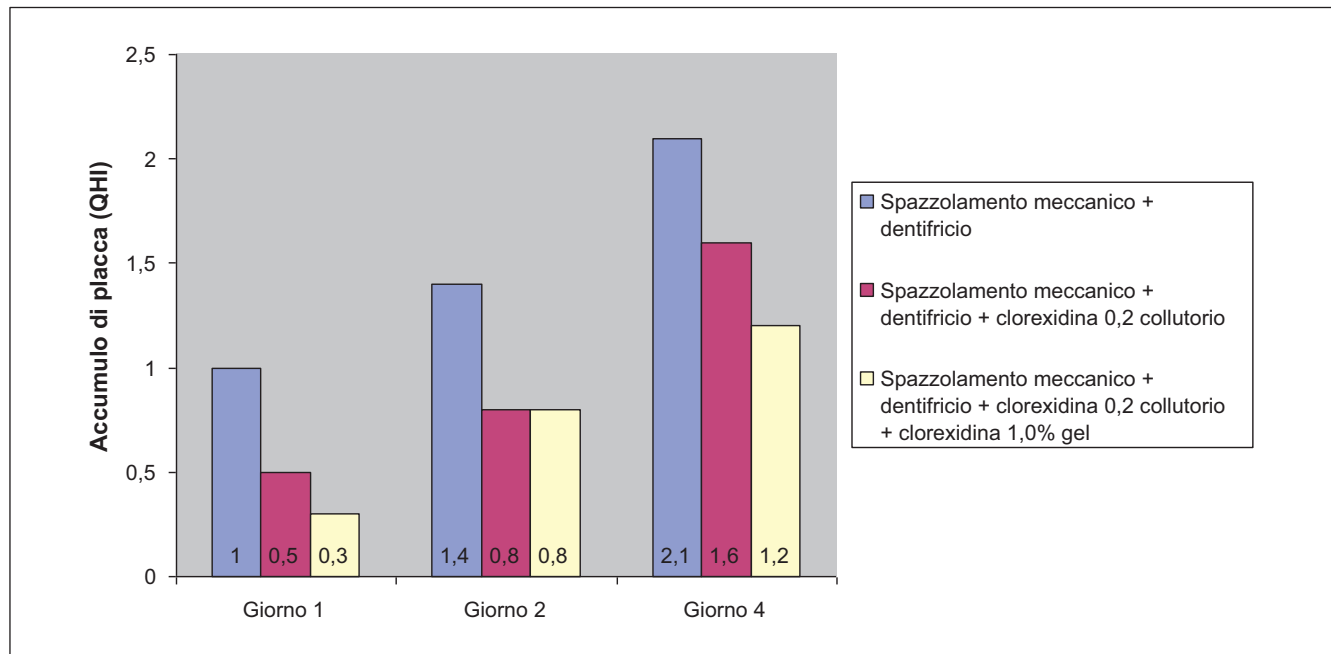


Figura 1. Variazione nell'accumulo di placca [QHI] a 1, 2 e 4 giorni dal termine di diverse strategie di igiene orale, in pazienti affetti da gengivite [elaborata da [7]].

randomizzato (n = 50), pubblicato a fine 2010, hanno documentato la completa assenza di batteriemia in seguito alla somministrazione profilattica di CHX 0,2% prima di intervento di chirurgia implantare: gli autori hanno pertanto raccomandato l'utilizzo di questa molecola per la profilassi preoperatoria [13]. Non sono state osservate reazioni avverse di rilievo durante il periodo di profilassi.

Clorexidina nel paziente con patologie sistemiche

CHX può avere un ruolo nella profilassi della mucosite del cavo orale indotta da chemioterapia [14]. Nel corso di uno studio randomizzato in doppio cieco, 225 pazienti affetti da carcinoma gastrointestinale e sottoposti a trattamento chemioterapico con 5-fluorouracile e leucovorina sono stati assegnati a CHX tre volte al giorno, trattamento refrigerante o placebo per tre settimane [14]. Nel complesso l'incidenza di mucosite severa (grado 3-4) (fig. 2) e la durata di questa condizione sono state significativamente inferiori con CHX, rispetto a placebo. CHX e trattamento refrigerante hanno determinato benefici simili (fig. 2) [14]. Analogamente, non sono state riportate differenze tra CHX e trattamento refrigerante in termini di compliance e tollerabilità. Questo studio ha permesso di suggerire la possibile efficacia di CHX nella prevenzione della mucosite in pazienti oncologici, contrastando, almeno in parte, i risultati di una metanalisi precedente, che non avevano messo in luce tale risultato [15].

Un'altra metanalisi ha documentato il ruolo di CHX nella prevenzione delle infezioni batteriche del cavo orale in pazienti immunocompromessi, sottoposti a trapianto di midollo [16], e uno studio randomizzato ha confermato l'efficacia di questa molecola nella profilassi della gengivite in

20 soggetti con leucemia mieloide cronica [17]. Va invece osservato come la somministrazione di CHX in pazienti diabetici affetti da parodontite sia stata associata all'insorgenza di alcuni eventi avversi (alterazioni del gusto e del colore dello smalto, gola secca, irritazioni della lingua), comunque di lieve entità e risolvibili con la sospensione temporanea della terapia [18]. Gli autori hanno quindi suggerito di utilizzare cautela nel prescrivere CHX ai pazienti diabetici e di informarli adeguatamente della natura e della gestione dei possibili eventi avversi associati a questa molecola. Occorre comunque sottolineare come tali risultati siano stati ricavati da una sottanalisi di un trial clinico non specificatamente disegnato per valutare l'incidenza di eventi avversi associati a CHX e, pertanto, siano necessarie ulteriori indagini adeguatamente pianificate per avere evidenze più forti su questo tema [18].

Clorexidina nel paziente pediatrico

Solo pochi studi hanno valutato l'efficacia antisettica di CHX specificatamente in pazienti pediatriche, anche se molti dei trial condotti su questa molecola permettevano l'inclusione di soggetti di età < 18 anni. Uno studio randomizzato in doppio cieco, condotto in 191 pazienti pediatriche di età >10 anni, ha documentato l'efficacia di CHX 0,12% due volte al giorno, rispetto a placebo, nella prevenzione della gengivite [19]. È da sottolineare come la somministrazione di questa molecola non sia stata associata a eventi avversi clinicamente rilevanti. Gli autori hanno concluso come CHX possa quindi rappresentare un efficace strumento nelle procedure di igiene orale domiciliare in pazienti pediatriche. Questi risultati sono stati confermati anche da due studi successivi, uno condotto in adolescenti di età compresa tra i 13 e i 16 anni e

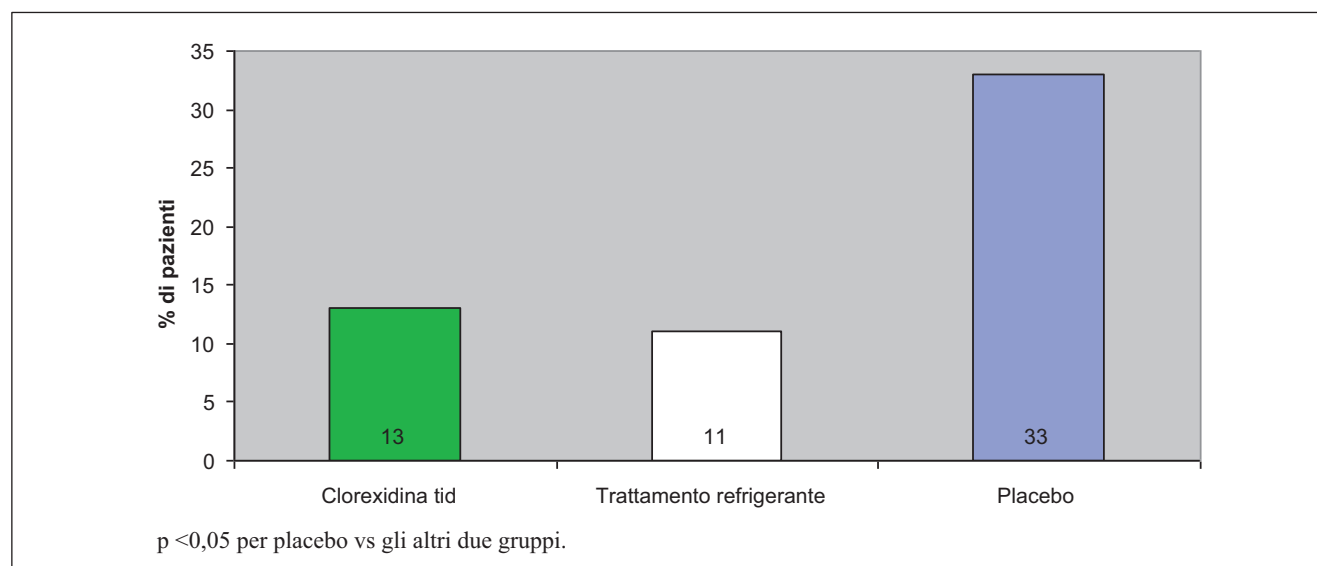


Figura 2. Incidenza di mucosite grado 3-4 in pazienti affetti da carcinoma gastrointestinale e sottoposti a trattamento chemioterapico con 5-fluorouracile e leucovorina assegnati a CHX tid, trattamento refrigerante o placebo per tre settimane (elaborata da [14]).

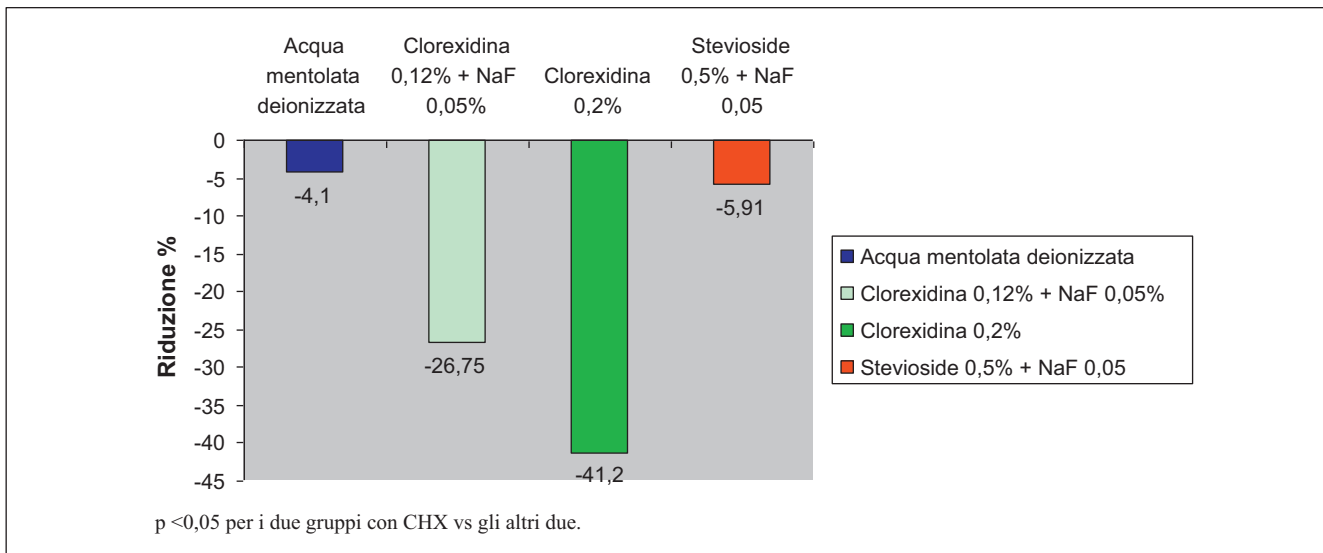


Figura 3. Riduzione dell'accumulo di placca, rispetto al basale, in pazienti di età 7-11 anni trattati con diverse soluzioni antimicrobiche per via orale per 4 settimane (elaborata da [21]).

l'altro in bambini di età 7-11 anni [20,21]: in particolare, nel corso di uno studio randomizzato, condotto in 200 pazienti pediatrici per 4 settimane, CHX 0,2% è stata più efficace rispetto ad altre soluzioni antimicrobiche somministrate per via orale nella riduzione dell'accumulo di placca (fig. 3) [21], anche se è stata associata a una accettabilità leggermente inferiore [21].

Infine, l'efficacia antimicrobica di CHX 0,2%, in termini di riduzione della placca e della gengivite, è stata anche dimostrata in pazienti pediatrici mentalmente ritardati (n = 37 età 10-19 anni), nel corso di uno studio randomizzato: i benefici osservati sono stati osservati per un periodo di 8 settimane [22].

Clorexidina nel paziente anziano

Nonostante molti dei trial condotti per valutare l'efficacia di CHX nella riduzione della carica batterica del cavo orale prevedessero l'inclusione di pazienti di età >65 anni, la nostra ricerca non ha identificato alcuno studio condotto specificamente in questa popolazione. Anche se i risultati non dovrebbero, in base alla nostra esperienza clinica quotidiana, differire in modo clinicamente rilevante tra i pazienti anziani e la popolazione generale, sono necessarie evidenze ad hoc per poter giungere a conclusioni definitive sull'efficacia e sicurezza di CHX nel paziente anziano.

Discussione e conclusioni

Lo sviluppo di protocolli di igiene orale non può prescindere da un'accurata analisi della letteratura disponibile, secondo le indicazioni dell'Evidence-Based Dentistry, che sta sostituendosi all'Eminence-Based Dentistry [23].

La nostra review offre un'analisi esaustiva della letteratura disponibile, in lingua italiana per garantire la fruibilità dei contenuti al maggior numero possibile di professionisti sanitari e di pazienti; tuttavia, la nostra rassegna è per sua natura narrativa (qualitativa) e non sistematica (quantitativa). Tale decisione è stata dovuta all'elevata eterogeneità degli studi a oggi disponibili su CHX, che rendeva difficile – se non impossibile – una selezione rigorosa delle fonti e un'analisi statistica complessiva dei risultati.

L'utilizzo di collutori a base di CHX è stato ampiamente testato nel corso di un elevato numero di studi clinici, la maggior parte dei quali ben condotti e con disegno randomizzato in doppio cieco, considerato uno dei livelli più elevati di forza di un'evidenza clinica [23]. In questa sede, abbiamo presentato solo gli studi ritenuti più rilevanti relativamente a diverse popolazioni di pazienti "particolari", come quelli ortodontici, quelli parodontopatici, i soggetti sottoposti a intervento chirurgico del cavo orale o quelli affetti da patologie sistemiche, senza dimenticare i pazienti pediatrici.

Nel complesso, le evidenze ad oggi disponibili sono pienamente concordi nell'indicare come l'utilizzo quotidiano di CHX 0,2% possa rappresentare un efficace supplemento allo spazzolamento quotidiano, anche nelle popolazioni di pazienti sopra menzionate, che richiedono interventi di igiene orale particolarmente incisivi [23]. Nel corso degli studi clinici qui analizzati, i pazienti che hanno utilizzato CHX hanno mostrato una riduzione sia dei principali indici clinici della salute gengivale sia della carica batterica a livello del cavo orale.

CHX è stata nel complesso ben tollerata in tutti gli studi osservati; va comunque osservato come alcuni degli studi presentassero un follow-up troppo breve per potere trarre indicazioni precise circa la sicurezza di questa molecola. La nostra esperienza di pratica clinica tende comunque a

supportare la buona tollerabilità di CHX, nonostante la potenziale citotossicità di questa molecola, mostrata dettagliatamente nel corso di studi *in vitro*, possa rappresentare una preoccupazione a lungo termine [24,25].

Dobbiamo inoltre rilevare come, nonostante il rigore metodologico degli studi qui presentati, siano necessari ulteriori approfondimenti: per esempio, non siamo stati in grado di identificare, nonostante la ricerca sistematica da noi condotta, studi che abbiano valutato in modo specifico l'efficacia di CHX in pazienti anziani. Nonostante questo non limiti il valore delle evidenze a oggi disponibili, che indicano in modo concorde l'efficacia di CHX, riteniamo sia opportuno iniziare un nuovo ciclo di valutazioni di questa molecola, anche secondo dosaggi o schemi di trattamento innovativi, basato sia su trial clinici randomizzati sia su studi condotti in uno scenario di pratica clinica reale. Questi ultimi, per quanto abbiano una validità inferiore rispetto agli studi sperimentali, possono dare indicazioni aggiuntive rispetto a questi ultimi, anche a livello di sicurezza nelle diverse popolazioni di pazienti, e permettere considerazioni su alcuni aspetti finora poco trattati nel corso degli studi clinici, come la durata della terapia [26]. In questo modo, sarà possibile approfondire ulteriormente le già indicative evidenze attualmente presenti in letteratura a supporto di un più esteso utilizzo di CHX nella pratica clinica. Una buona igiene orale è di grande importanza nelle tipologie di pazienti oggetto del nostro studio [27-30], in particolare modo grazie all'utilizzo di clorexidina [30], sia nei pazienti normoconformati per il mantenimento del successo implantare [31] che della malattia parodontale [32], che nei pazienti con bisogni speciali correlati a malattie sistemiche [33-38].

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non aver nessun conflitto di interessi.

Finanziamenti allo studio

Gli autori dichiarano di non aver ricevuto finanziamenti istituzionali per il presente studio.

Bibliografia

- Teles RP, Teles FR. Antimicrobial agents used in the control of periodontal biofilms: effective adjuncts to mechanical plaque control? *Braz Oral Res* 2009;23(Suppl. 1):39-48.
- Lim KS, Kam PC. Chlorhexidine: pharmacology and clinical applications. *Anaesth Intensive Care* 2008;36:502-12.
- Chin MY, Busscher HJ, Evans R, et al. Early biofilm formation and the effects of antimicrobial agents on orthodontic bonding materials in a parallel plate flow chamber. *Eur J Orthod* 2006;28:1-7.
- Gehlen I, Netuschil L, Berg R, et al. The influence of a 0.2% chlorhexidine mouthrinse on plaque regrowth in orthodontic patients. A randomized prospective study. Part I: clinical parameters. *J Orolfac Orthop* 2000;61:54-62.
- Gehlen I, Netuschil L, Georg T, et al. The influence of a 0.2% chlorhexidine mouthrinse on plaque regrowth in orthodontic patients. A randomized prospective study. Part II: Bacteriological parameters. *J Orolfac Orthop* 2000;61:138-48.
- Ernst CP, Prockl K, Willershausen B. The effectiveness and side effects of 0.1% and 0.2% chlorhexidine mouthrinses: a clinical study. *Quintessence Int* 1998;29:443-8.
- Sekino S, Ramberg P, Uzel NG, et al. Effect of various chlorhexidine regimens on salivary bacteria and de novo plaque formation. *J Clin Periodontol* 2003;30:919-25.
- Moreira RM, Feres-Filho EJ. Comparison between full-mouth scaling and root planing and quadrant-wise basic therapy of aggressive periodontitis: 6-month clinical results. *J Periodontol* 2007;78:1683-8.
- Haffajee AD, Roberts C, Murray L, et al. Effect of herbal, essential oil, and chlorhexidine mouthrinses on the composition of the subgingival microbiota and clinical periodontal parameters. *J Clin Dent* 2009;20:211-7.
- Grusovin MG, Coulthard P, Jourabchian E, et al. Interventions for replacing missing teeth: maintaining and recovering soft tissue health around dental implants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD003069.
- Young MP, Korachi M, Carter DH, et al. The effects of an immediately pre-surgical chlorhexidine oral rinse on the bacterial contaminants of bone debris collected during dental implant surgery. *Clin Oral Implants Res* 2002;13:20-9.
- de Albuquerque Jr RF, Head TW, Mian H, et al. Reduction of salivary *S. aureus* and mutans group streptococci by a pre-procedural chlorhexidine rinse and maximal inhibitory dilutions of chlorhexidine and cetylpyridinium. *Quintessence Int* 2004;35:635-40.
- Piñeiro A, Tomás I, Blanco J, et al. Bacteraemia following dental implants' placement. *Clin Oral Implants Res* 2010;21:913-8.
- Sorensen JB, Skovsgaard T, Bork E, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of chlorhexidine prophylaxis for 5-fluorouracil-based chemotherapy-induced oral mucositis with nonblinded randomized comparison to oral cooling (cryotherapy) in gastrointestinal malignancies. *Cancer* 2008;112:1600-6.
- Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD000978.
- Raybould TP, Carpenter AD, Ferretti GA, et al. Emergence of gram-negative bacilli in the mouths of bone marrow transplant recipients using chlorhexidine mouthrinse. *Oncol Nurs Forum* 1994;21:691-6.
- Bergmann OJ, Ellegaard B, Dahl M, Ellegaard J. Gingival status during chemical plaque control with or without prior mechanical plaque removal in patients with acute myeloid leukaemia. *J Clin Periodontol* 1992;19:169-73.
- McCoy LC, Wehler CJ, Rich SE, et al. Adverse events associated with chlorhexidine use: results from the Department of Veterans Affairs Dental Diabetes Study. *J Am Dent Assoc* 2008;139:178-83.
- de la Rosa M, Sturzenberger OP, Moore DJ. The use of chlorhexidine in the management of gingivitis in children. *J Periodontol* 1988;59:387-9.
- Jayaprakash K, Veerasha KL, Hiremath SS. A comparative study of two mouthrinses on plaque and gingivitis in school children in the age group of 13-16 years in Bangalore city. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2007;25:126-9.
- Zanela NL, Bijella MF, Rosa OP. The influence of mouthrinses with antimicrobial solutions on the inhibition of dental plaque

- and on the levels of mutans streptococci in children. *Pesqui Odontol Bras* 2002;16:101-6.
22. Montiel-Company JM, Almerich-Silla JM. Efficacy of two anti-plaque and antigingivitis treatments in a group of young mentally retarded patients. *Med Oral* 2002;7:136-43.
 23. Genovesi AM, Sanavia C, Marchisio O, et al., SISIO working group. Protocolli di igiene orale domiciliare. Indicazioni della letteratura. *Prevenzione & Assistenza Dentale* 2010;1:17-23.
 24. de Souza LB, de Aquino SG, de Souza PP, et al. Cytotoxic effects of different concentrations of chlorhexidine. *Am J Dent* 2007;20:400-4.
 25. Lessa FC, Aranha AM, Nogueira I, et al. Toxicity of chlorhexidine on odontoblast-like cells. *J Appl Oral Sci* 2010;18:50-8.
 26. Silverman SL. From randomized controlled trials to observational studies. *Am J Med* 2009;122:114-20.
 27. Genovesi AM, Sanavia C, Marchisio O, Lorenzi C, Giacomelli L, Bisacchi F, et al. Protocolli di igiene orale domiciliare. Indicazioni della letteratura. *Prevenzione e Assistenza Dentale* 2010;36(1):17-23.
 28. Nardi GM, Marchisio O. Strumenti e metodi d'igiene orale tra conoscenza e autovalutazione. *Prevenzione e Assistenza Dentale* 2008;34(3):29-32.
 29. Franceschini FG, Lauritano D, Panzeri C, Baldoni M. Il coordinamento odontoiatrico preventivo di Monza e Brianza. *Prevenzione e Assistenza Dentale* 2008;34(5):15-23.
 30. Paolantonio M, D'Angelo M, Grassi RF, Perinetti G, Piccolomini R, Pizzo G, et al. Clinical and microbiologic effects of subgingival controlled-release delivery of chlorhexidine chip in the treatment of periodontitis: A multicenter study. *Journal of Periodontology* 2008;79(2):271-82.
 31. Fantozzi G, Candela A, Cotellessa S, Nardi GM. Importanza di una corretta terapia di mantenimento per il successo degli impianti. *Prevenzione e Assistenza Dentale* 2011;37(4):109-14.
 32. Ballini A, Scattarella A, Crincoli V, Carlaio RG, Papa F, Perillo L, et al. Surgical treatment of gingival overgrowth with 10 years of follow-up. *Head and Face Medicine* 2010;6(1):19.
 33. Baldoni M, Lauritano D. Odontostomatologic management of hematologic pediatric patients. *Minerva Pediatrica* 2007;59(5):445-6.
 34. Franceschini FG, Lauritano D, Baldoni M. Microrganismi patogeni nel cavo orale di pazienti leucemici pediatrici. *Prevenzione e Assistenza Dentale* 2008;34(4):7-20.
 35. Lauritano D, Silvestre FJ, Borgia R, Carini F, Baldoni M. Manifestazioni orali tipiche nel paziente neutropenico. *Dental Cadmos* 2007;75(5):43-50.
 36. Scattarella A, Esposito G, Di Giorgio R, Nardi GM. Protocolli preventodontici per pazienti diabetici. *Prevenzione e Assistenza Dentale* 2010;36(3):121-5.
 37. Nardi GM, Mattia A, Di Nardo I, Scattarella A, Di Giorgio R. La salute del cavo orale nel bambino in sovrappeso. *Prevenzione e Assistenza Dentale* 2010;36(3):57-63.
 38. Baldoni M, Lauritano D, Carini F, Papagna R. Le patologie della mucosa orale nel paziente geriatrico. *Geriatric and Medical Intelligence* 2003;12(2):74-85.