

Evidenze cliniche in tema di effetti avversi della clorexidina: una revisione della recente letteratura

Gola Giuseppe*

*Laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Genova. Nello stesso Ateneo si è poi specializzato in Odontoiatria e Protesi Dentale. Si è perfezionato in Occlusodonzia e Disordini Cranio cervico mandibolari presso l'Università degli Studi di Pisa. Svolge attività clinica in Acqui Terme (AL) e Genova. È attualmente Professore a contratto in Patologia Orale Pediatrica presso l'Università "Vita-Salute S. Raffaele" di Milano.

Introduzione

La recente grave pandemia di Covid-19 ha messo in evidenza molte criticità cliniche nelle varie discipline mediche e anche in odontoiatria. L'esigenza di controllare la diffusione e la trasmissione virale, sulla base delle talora incomplete conoscenze scientifiche, ha spinto gli operatori medici e odontoiatrici, nonché la stessa popolazione generale, a incrementare l'attenzione alle pratiche di disinfezione non solo delle mani ma anche del cavo orale. Nell'intento di abbattere la carica salivare di virus SARS Covid 2, si è dunque ampiamente ricorso all'utilizzo di collutori antisettici, con un drammatico aumento di vendita degli stessi nel periodo. I principi attivi più diversi sono stati proposti, anche in assenza di evidenza di una loro efficacia sul virus pandemico¹: tra di essi il digluconato

di clorexidina ha ricevuto la massima attenzione sia da parte dei clinici che dei fruitori, che sono in grado di acquisire tale antisettico anche in assenza di prescrizione. Questa situazione costituisce un potenziale rischio di utilizzo incontrollato, se non dannoso, tenendo conto di effetti avversi di un certo rilievo, attribuiti alla CHX⁴⁻⁷.

Tale sostanza fa parte della famiglia dei bisguanidi: lo sviluppo delle ricerche sul suo effetto disinfettante risalgono agli anni '40. Solo dopo il 1970, il suo effetto antiplacca batterica orale è andato chiarendosi e dal 1976 sono commercialmente disponibili prodotti che la contengono. Tuttavia, già dall'inizio del suo utilizzo clinico, sono apparse pubblicazioni che ne evidenziavano effetti avversi. Emilson e Fornell² nel 1976 descrivono l'adattamento di alcune specie

batteriche dopo l'uso a lungo termine della CHX anche a bassa concentrazione. L'anno seguente, Rush-ton³ descrive occasionali eventi di intolleranza e di rigonfiamento delle ghiandole salivari riferibili all'utilizzo di collutori alla CHX.

Scopo

Il presente contributo vuole mettere in evidenza lo stato delle conoscenze acquisite, con particolare riferimento alle più recenti pubblicazioni scientifiche controllate, che descrivono gli effetti avversi legati all'utilizzo di questo bisguanide, sia in terapia che in profilassi odontoiatrica, settori per i quali la clorexidina viene ancora indicata quale "gold standard". Si vuole anche ipotizzare se ad oggi esistano affidabili alternative a questo principio attivo.

Materiali e metodi

Questo contributo si è servito di una indagine di revisione della letteratura odontoiatrica focalizzate agli ultimi anni, utilizzando il Data Base PUB MED partendo da parole chiave quali "Chlorexidine", "Adverse Effects", "Dentistry".

Le pubblicazioni in oggetto sono state selezionate in base ai seguenti criteri:

- "Full Text" (evitando quindi la semplice lettura dell'abstract)
- Lingua inglese
- Metodiche controllate di Trials e meta-analisi

Risultati

La revisione bibliografica qui proposta riassume i principali effetti avversi legati all'utilizzo di CHX sia per confermare ciò che col tempo si è stati in grado di evidenziare sia per quel che riguarda nuove ipotesi cliniche. Per ragioni espositive abbiamo diviso la descrizione degli effetti avversi in due sotto-capitoli: le manifestazioni intra-orali e quelle generali.

Manifestazioni intra-orali

Negli anni '80, il più descritto effetto collaterale legato all'uso di CHX era l'apparire di pigmentazioni scure sugli elementi dentali, sui materiali da ricostruzione e sul dorso della lingua come già ampiamente descritto nelle ricerche cliniche di Flotra⁸ e Addy⁹. Col tempo si è chiarito che tali pigmentazioni vanno attribuite alla presenza di solfiti metallici¹⁰. A ciò si deve però aggiungere il ruolo svolto da alcuni alimenti che interagiscono con la clorexidina nel cavo orale¹¹. In generale si può affermare che i soggetti che utilizzano CHX presentano pigmentazioni scure più evidenti rispetto a chi fa uso di altri principi attivi. Il variare della concentrazione, inoltre, non modifica l'intensità di pigmentazione, che invece è soggetta al fattore tempo, il cui prolungarsi peggiora il quadro¹²⁻¹⁴.

L'utilizzo prolungato di CHX, inoltre, favorisce la formazione di depositi di tartaro sopragengivale^{15, 16}. Recentemente, Zanatta et al.¹⁷ hanno dimostrato che la presenza di placca non rimossa favorisce tale fenomeno.

Yuuki et al.¹⁸ hanno dettagliatamente descritto la deposizione minerale, che precede la formazione di vero e proprio tartaro, già nei primi giorni di utilizzo di CHX. Dopo 48 ore, infatti, la captazione minerale sulle superfici risulta essere rilevante. Due spiegazioni vengono proposte: o alcune componenti batteriche denaturate da CHX tendono a cristallizzarsi o può trattarsi di una alcalinizzazione



del pH salivare complessivo. Questi risultati sono comparabili con quelli di Yamaguchi et al.¹⁹ secondo cui i ceppi di porphiromonas gingivalis non sono degradati completamente da CHX e pertanto fungono da substrato alla formazione di tartaro.

Anche un anomalo rigonfiamento delle ghiandole salivari è stato descritto in diversi "case reports"²⁰ di soggetti che hanno a lungo utilizzato un collutorio alla CHX. L'interpretazione di questo effetto collaterale non è univoca. La clorexidina, infatti, non è la sola sostanza capace di provocare questo stato edematoso: per esempio, anche la exetidina lo può indurre. Tuttavia, Van der Weijden et al.²¹ sono stati in grado di dimostrare che interrompendone l'uso si assiste alla remissione completa del sintomo.

L'utilizzo di un collutorio alla CHX 0,20%, come terapia aggiuntiva al trattamento non chirurgico parodontale, è stato messo in relazione all'insorgere di fastidiose alterazioni della mucosa orale descritte soggettivamente dai pazienti e obiettate dall'esame clinico endorale. Gurcan et al.²² hanno indagato sulla tipologia di tali lesioni in una ricerca che si è avvalsa dell'utilizzo di questionari per i pazienti e di valutazioni obiettive. Dolore, sensazione di bruciore, prurito, secchezza delle fauci, disgeusia e irritazioni mucose vengono osservate dopo l'utilizzo di collutorio alla CHX. La mucosa orale comincia a cambiare di colore già dal terzo giorno di utilizzo degli sciacqui, mentre gli altri segni di irritazione si appalesano gradualmente nell'utilizzo prolungato del collutorio. Le lesioni mucose rappresentano, per frequenza, il terzo più frequente sintomo avverso legato all'uso di CHX, dopo discromie e alterazioni di percezione dei sapori^{23, 24}. Dopo l'utilizzo di collutorio alla CHX sono altresì state osservate glossodinie e parestesie orali²⁵ o sensazioni di intorpidimento orale²⁶.

Inoltre, secondo alcuni autori^{27, 28}, già dopo due settimane di applicazione di un collutorio CHX 0,12% la percezione del sapore viene a essere molto alterata, con spiacevoli conseguenze sul piano nutrizionale soprattutto nei giovani soggetti.

La variazione di percezione dei sapori indotta da CHX permanerebbe più a lungo rispetto a ciò che si osserva con altri principi antisettici attivi²⁹.

Sistematica T.A.C.

TOTAL APPROACH CONCEPT

Con T.A.C hai la totale flessibilità per riabilitazioni singole e full-arch, sino alle grandi atrofie del mascellare.

Approccio total **GRAFTLESS**.

Scopri i suoi Plus unici!

AON
Implants

La chirurgia a **360°** con un'unica linea implantare.

Smooth Design

Cono Morse Self-Locking

Lunghezze da 8 mm a 60 mm

Da Ø 3,3 mm

"All or Nothing"

Qualsiasi caso tu debba affrontare, affrontalo con **Total Approach Concept!**
Scopri tutto su www.aonimplants.it



Inquadra il QR Code con il tuo smartphone per un accesso rapido al sito!



© Ju-lae-young/Shutterstock

Adv

NOVITÀ EDITORIALE 2023



Scansiona
per visualizzare
in anteprima
i contenuti

Marco MOZZATI
Federica RUSSO
Renato POL
Giuliana MUZIO



Prezzo **€ 190**

Per maggiori informazioni

Tueor Servizi Srl
Tel. 011 311 06 75
info@tueorservizi.it

Pagina 4

Sono sempre più numerose le evidenze sperimentali e cliniche in merito alla azione citotossica umana indotta dall'utilizzo di CHX. Tale citotossicità può essere moderata o importante a seconda della concentrazione della sostanza e sembra estrinsecarsi soprattutto verso i fibroblasti umani ed i linfociti, per stress ossidativo. Liu et al.³⁰ hanno dimostrato che fibroblasti, mioblasti ed osteoblasti esposti alla CHX, anche a bassa concentrazione, vanno incontro a una riduzione di sopravvivenza cellulare, in vitro. A ciò si unisce anche la mancata possibilità di migrazione e adesione di questi gruppi cellulari, indipendentemente dal tempo di esposizione. Sempre in vitro, Luois et al.³¹ avevano da tempo dimostrato l'effetto citotossico sui leucociti polimorfonucleati, e Goldschmidt et al.³² quello di interferire con l'incorporazione di aminoacidi, alterando la sintesi proteica. Più recentemente, Hidalgo et al.³³ hanno descritto il danno mitocondriale che determina l'effetto antiproliferativo sui fibroblasti umani. Sulla stessa linea di ricerca in vitro Salimi et al.³⁴ hanno descritto l'effetto citotossico sui linfociti umani. L'azione distruttiva sui fibroblasti umani e sulla sintesi proteica è evidenziata anche nei lavori di Tsourounakis et al.³⁵ e Mariotti et al.³⁶. Con riferimento ai fibroblasti e osteoblasti che tendono a formarsi nei siti di inserimento implantare, John et al.³⁷ hanno definito la CHX come presidio scarsamente compatibile a motivo della sua citotossicità su entrambe le linee cellulari. De Souza et al.³⁸ affermano che nei confronti del metabolismo cellulare, gli effetti citotossici della CHX sono dose-dipendenti. Sulle cellule odontoblastiche, tuttavia, essi si appaleserebbero già a bassa concentrazione.

Alpaaslan Yayli et al.³⁹ hanno paragonato, nel tempo e nel dosaggio, gli effetti citotossici sui fibroblasti gengivali umani indotti da differenti sostanze antisettiche. Si dimostra che tali alterazioni cellulari sono molto presenti dopo utilizzo di presidi contenenti CHX 0,2%.

Manifestazioni generali

Sul piano delle manifestazioni patologiche generali legate all'utilizzo di CHX, vanno anzitutto ricordate le possibili reazioni allergiche. Pemberton e Gibson⁴⁰ descrivono reazioni immunologiche di sensibilizzazione tipo 1 (allergia) e tipo 4 (dermatite/stomatite da contatto) dopo contatto con tale principio attivo.

Inoltre, in uno studio randomizzato e controllato di utilizzo per 8 settimane di CHX in collutorio, Zimmer et al.⁴¹ hanno osservato sintomatologia gastro-intestinale in molti soggetti inclusi nella ricerca clinica. Un ulteriore problema emergente legato all'uso del bisgvanide è lo sviluppo di resistenza antimicrobica, di tipo crociato agli antibiotici^{20, 42}. Questa resistenza si instaurerebbe soprattutto verso alcune tipologie batteriche, di facile infezione ospedaliera o nosocomiale, quali *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*. L'interesse su questo argomento nasce dalla connessione della segnalata comparsa di batteri Gram-resistenti alla Colistina, considerato antibiotico di ultima istanza, dopo esposizione a CHX⁴³. Altre interferenze cliniche di tipo generale legate all'utilizzo di CHX attribuiscono a questa sostanza la capacità di abbassare la concentrazione salivare di nitrati, condizione questa che può avere un severo impatto peggiorativo in pazienti affetti da ipertensione arteriosa⁴⁴. Joshipura et al.⁴⁵ descrivono, inoltre, un significativo rischio pre-diabete/diabete nei soggetti che fanno uso frequente di collutorio rispetto a soggetti controllo. Vi è inoltre consenso sia da parte delle case produttrici di prodotti contenenti CHX che della stessa US Food and Drug Administration, a non protrarre oltre i 6 mesi l'utilizzo di collutori contenenti tale bisgvanide. Ciò a seguito dell'osservazione clinica della sua lunga persistenza nel cavo orale dopo applicazione. Da questo punto di vista, Below et al. hanno rilevato una alta concentrazione salivare di p-cloroanilina (nota come sostanza potenzialmente cancerogena) dopo utilizzo di

Pagina 7

Pagina 6

collutori 0,2% CHX⁴⁶. Pare, infine, opportuno riportare alcune ricerche sul rapporto tra il tasso di mortalità e l'utilizzo di CHX. Deschepper et al.⁴⁷ rilevano un tasso di mortalità negli utilizzatori di CHX più alto rispetto ai valori medi, indipendentemente dai dosaggi cumulativi del principio attivo. Secondo Parreco et al.⁴⁸, dopo una ricerca multicentrica condotta su 65.000 casi circa, la terapia orale con CHX appare essere un fattore indipendente di rischio di mortalità. Si è ipotizzato⁴⁹ che la spiegazione di questo rischio risieda nella ridotta biodisponibilità di Ossido Nitrico associato all'uso dell'antisettico in collutorio.

Discussione

La clorexidina (CHX) continua indubbiamente ad essere uno dei più efficaci, ed anche popolari, antisettici, con ampio spettro applicativo in medicina e in odontoiatria. In profilassi e terapia odontoiatrica, questo bisguanide è contenuto in una vasta gamma di prodotti con risultati antisettici sostanziosi al punto da essere stato definito, pur nella esagerazione del termine, quale "gold standard". CHX fa inoltre parte della "Model List of Essential Medicines" dell'O.M.S. che raccoglie i medicinali qualificabili come indispensabili al fine di preservare la salute pubblica.

Durante la recente pandemia Covid-19, sebbene in assenza di sostanziali evidenze cliniche di efficacia, CHX al pari di altri principi attivi è stata proposta come utilizzo in collutorio per evitare la diffusione del virus. Si è registrato così uno straordinario incremento di vendite, con acquisti anche in assenza di prescrizione odontoiatrica, che ha alimentato il rischio di un abuso incontrollato o di un sovradosaggio pericoloso della sostanza. La letteratura disponibile dimostra inequivocabilmente gli effetti avversi legati ad un uso inappropriato di CHX. Essa, a livello locale, si lega alle superfici dentali e mucose, che sono dotate di cariche negative: pertanto, se da un lato interferisce con l'adesione batterica, dall'altro persiste sui tessuti interessati estrinsecando effetti avversi su di essi. Inoltre, anche dal punto di vista dell'efficacia clinica, alcuni studi accreditati invitano a riconsiderare i protocolli applicativi del bisguanide. È nota, per esempio l'interferenza tra CHX e fluoruri⁵⁰, al punto che è consigliabile un distanziamento temporale di utilizzo tra le due sostanze. In linea di massima, dunque, essa andrebbe utilizzata per un limitato periodo di tempo dopo accurato deplaquing meccanico. In terapia parodontale, inoltre, non vi è ragione di utilizzo come approccio iniziale o in corso di terapia antibiotica generale. Le condizioni generali del paziente andrebbero sempre valutate, anche dal punto di vista cardio-circolatorio, tenendo in conto l'insorgere possibile di effetti avversi. Lo stesso dosaggio di CHX andrebbe da questo punto di vista rivalutato, considerando l'opportunità di iniziare l'applicazione a bassa concentrazione per poi aumentarla, ove necessario. Questo approccio applicativo andrebbe attentamente considerato soprattutto nel caso dei processi di guarigione tissutale intra-orale a seguito di chirurgia orale o implantologia. Come precedentemente accennato esistono evidenze di azione citotossica sui fibroblasti umani da parte di CHX. Questa azione dilaziona la guarigione chirurgica e aumenta il tasso di deiscenza sui tessuti trattati.

In un recente contributo⁵¹, Pilloni et al. dimostrano "in vivo" il potenziale ruolo di CHX nell'interferire negativamente nelle fasi iniziali di riparazione tissutale della gengiva umana: gli autori

sostengono, sulla base di una accurata metodica istologica, immunoistochimica e biomolecolare, che già soltanto dopo due applicazioni in sciacquo di CHX 0,12% si assista ad una alterazione del normale processo di guarigione.

È corretto, pertanto, domandarsi se esistano oggi valide alternative alla CHX che offrano un simile effetto antisettico, consentendo tuttavia la rigenerazione tissutale, in presenza di limitati effetti avversi. Saini⁵² ritiene che il Poliesametilene ed il Biossido di Cloro in sciacqui rappresentino una alternativa praticabile: l'efficacia antisettica, infatti, è simile a CHX (se non superiore per il Biossido di Cloro). Gli effetti avversi sarebbero limitati, in assenza di cancro-

genicità o effetto allergizzante. Recentemente, Pilloni et al.⁵³ hanno dimostrato, in vivo, l'efficacia di un gel di acido ialuronico 0,8% nella guarigione delle ferite endorali. Il rimodellamento della matrice extracellulare e la maturazione del collagene vengono esaltate con velocizzazione del processo riparativo. Infine, è attualmente disponibile un innovativo gel bio-adesivo a base di oli essenziali, citilpiridinio cloruro, acido ialuronico e suoi oligomeri, dotato di efficace azione antisettica e riparativa, come si evince nei lavori di Storelli et al.⁵⁴ in casi di mucosite perimplantare e di Anello et al.⁵⁵ dopo avulsione dei terzi molari inferiori. Scotti et al.⁵⁶ rilevano effetti simili nella guarigione di tessuti

endorali oggetto di biopsia: il controllo del dolore, del sanguinamento e della possibile sepsi risultano ottimali. In tali casi la riepitelizzazione senza suture o utilizzo di CHX è completa in un paio di settimane.

Conclusioni

A seguito della pandemia SARS-CoV-2, l'utilizzo, probabilmente incontrollato, di CHX è andato diffondendosi: sembra pertanto lecito attendersi nel periodo post-pandemico un incremento delle manifestazioni avverse legate all'applicazione di tale sostanza. Gli operatori odontoiatrici debbono essere consapevoli, pertanto, che queste eve-

nienze appaiono in condizioni di non controllo clinico dei soggetti fruitori.

L'utilizzo di CHX deve essere effettuato in condizioni indispensabili e con protocolli precisi. Poiché CHX è in grado di determinare assorbimento minerale nel biofilm batterico, già dopo le prime applicazioni, è indispensabile che la placca sia efficacemente disgregata prima di effettuare qualsivoglia sciacquo. Va, infine, considerato che specialmente in caso di pazienti di parodontologia, chirurgia orale ed implantologia esistono praticabili alternative alla CHX, sia in tema di antisepsi che in quello della riparazione tissutale.

Bibliografia disponibile presso l'editore.

Protesi conometrica

La soluzione flessibile
e affidabile per restauri multipli
senza cemento e viti

XCN®



Leone S.p.a.
Via P. a Quaracchi 50
50019 Sesto Fiorentino | Firenze | Italia

Ufficio Vendite Italia:
tel. 055.3044600 | fax 055.374808
italia@leone.it | www.leone.it

