



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Igiene Dentale

**EFFETTI DEI FARMACI
ANTIDEPRESSIVI A LIVELLO
DEL CAVO ORALE**

Relatrice: Chiar.ma
Prof.ssa
**PASQUALINA
CASTALDO**

Tesi di Laurea di:
LAURA KANE

A.A. 2019/2020

Alla mia mamma che è sempre stata al mio fianco ed insieme a mio fratello e a tutta la mia famiglia sono stati la mia roccia e guida per tutta la vita, incoraggiandomi durante le avversità;

A zio Kuti che mi supporta da lassù e che ci manca come non mai;

Al mio papà, il mio fan numero uno, che mi ha sempre sostenuta nel perseguire i miei obiettivi, che ha iniziato da zero in un paese a lui straniero e con i suoi sacrifici e la sua intraprendenza ci ha permesso una vita agiata e felice.

INDICE

INTRODUZIONE: farmacologia e reazioni orali ai farmaci	4
CAPITOLO 1	
1.1 Depressione	6
1.1.1 Definizione	6
1.1.2 Eziologia	8
1.1.3 Neurotrasmettitori coinvolti dei disturbi depressivi	10
1.1.3.1 Ammine biogene	10
1.1.3.2 Amminoacidi	12
1.2 Antidepressivi	12
1.2.1 Inibitori delle monoaminossidasi (IMAO)	14
1.2.2 Antidepressivi tricicli (TCA)	15
1.2.3 Inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina	16
1.2.4 Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)	17
1.2.5 Inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina (NARI)	17
1.2.6 Inibitori recettoriali (NASSA)	18
CAPITOLO 2	
2.1 Cavo orale	19
2.1.1 Anatomia del parodonto	19
2.1.2 Saliva	23

2.2 Effetti degli antidepressivi a livello orale	25
2.2.1 Alterazioni delle ghiandole salivari	26
2.2.1.1 Xerostomia	26
2.2.2 Alterazioni del metabolismo osseo	30
2.2.2.1 Problematiche implantari	31
2.2.3 Bruxismo	33
2.3 Antidepressivi come trattamento di patologie orali	36
2.3.1 Sindrome della bocca urente	36
CAPITOLO 3	
3.1 Gestione e trattamento delle complicanze	40
CONCLUSIONE	49
BIBLIOGRAFIA	50
SITOGRAFIA	61

INTRODUZIONE

Farmacologia e reazioni orali ai farmaci

La farmacologia è la branca delle scienze biomediche che studia i farmaci e le interazioni reciproche che hanno luogo tra questi e gli organismi viventi.

Un farmaco è una sostanza estranea in grado di indurre una variazione funzionale nell'organismo in cui è stato somministrato, che interagisce con una speciale molecola del sistema biologico, ovvero una molecola recettore.

I principali compiti della farmacologia sono:

- Lo studio delle modificazioni funzionali prodotte da sostanze;
- L'esame della modalità di assorbimento, metabolismo ed eliminazione dei farmaci introdotti per diverse vie naturali come via orale, cutanea, polmonare, congiuntivale o vie artificiali ossia endovenosa, intramuscolare, sottocutanea, epidurale (farmacocinetica);
- La determinazione delle dosi terapeutiche (posologia);
- Lo studio dell'azione dannosa delle sostanze attive (tossicologia)
- Lo studio delle risposte farmacologiche in funzione di varianti genetiche dell'organismo (farmacogenetica).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce un farmaco come “una qualsiasi sostanza usata per esplorare o modificare sistemi fisiologici o patologici, quindi a scopo terapeutico o a scopo diagnostico, con beneficio di chi la riceve”.

Dal punto di vista terapeutico, i farmaci possono essere utilizzati come trattamenti sostitutivi (es. insulina), curativi (es. antibiotici, antibatterici), come preventivi (es. vaccini), per correggere sintomi di patologie (es. antinfiammatori).

Le reazioni avverse delle vie orali ai farmaci sono comuni e influenzano la qualità della vita dei pazienti. Quasi tutte le classi di farmaci, in particolare quelli utilizzati in modo continuativo, come antidepressivi, antipertensivi, ansiolitici, ipnotici, diuretici, comprese le vitamine e i minerali, possono causare alterazioni delle vie orali.

Se non adeguatamente trattate, queste possono aggravare lo stato di salute generale del paziente.

Smith & Burtner (1994) hanno esaminato come tra gli effetti collaterali a livello del cavo orale dei farmaci più frequentemente prescritti vi si trovino: secchezza delle fauci (80,5%), disgeusia (47,5%) e stomatite (33,9%). Si è visto che la secchezza delle fauci, la xerostomia, è un effetto collaterale riscontrato in 400 farmaci.

Una ricerca di Josephe et al. (2003) ha esaminato 1.800 cartelle cliniche di pazienti degli Stati Uniti d'America, e nel 21% di queste si ritrova l'utilizzo comune di farmaci antidepressivi.

L'obiettivo di questa tesi di revisione bibliografica è quello di analizzare la letteratura presente ad oggi per individuare informazioni utili sui principali effetti dei farmaci antidepressivi a livello del cavo orale.

CAPITOLO 1

1.1 Depressione

1.1.1 Definizione

La depressione è una comune malattia mentale grave che può causare problemi di salute, economici e sociali. Questa colpisce persone di ogni età, sesso ed etnia.

Secondo l’OMS, la depressione coinvolge 350 milioni di persone al mondo, dal bambino all’anziano e viene definita come “un disturbo mentale, caratterizzato da tristezza, perdita di interesse o piacere, sentimenti di colpa o di bassa autostima, disturbi del sonno, sensazione di stanchezza e scarsa capacità di concentrazione”. ⁽¹⁾

I sentimenti e i sintomi depressivi possono essere acuti o cronici e possono compromettere notevolmente la capacità dell’individuo di svolgere le attività della vita quotidiana. Nei suoi casi più estremi, la depressione può portare al suicidio, rappresentando circa 850.000 decessi ogni anno. ⁽¹⁾

In Italia la depressione colpisce 2,8 milioni di persone, in prevalenza le donne al 9,1%, rispetto agli uomini (4,8%). Nelle persone ultra 65enni tali disturbi coinvolgono il 4,5% della popolazione. Inoltre, risulta che il 2% dei bambini ed il 4% degli adolescenti hanno, in un anno, un episodio di depressione che dura almeno due settimane. ⁽²⁾

La depressione fa parte dei “disturbi dell’umore” stabiliti dal Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-V) dell’American Psychiatric Association. I

disturbi dell'umore includono il Disturbo Depressivo Maggiore, il Disturbo Depressivo Persistente, Altro Disturbo Depressivo Specificato e Disturbo Depressivo Senza Specificazione. ⁽³⁾

La forma più comune di depressione è il Disturbo Depressivo Maggiore (MDD), che viene diagnosticato quando un individuo sperimenta:

- Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno (tristezza, malinconia accentuata);
- Perdita di interesse o piacere per quasi tutte le attività per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno (apatia);
- Agitazione o rallentamento psicomotorio;
- Perdita o mancanza di energia;
- Disturbi d'ansia (es. attacchi di panico o preoccupazioni eccessive e persistenti);
- Insonnia o ipersonnia quasi ogni giorno.
- Disturbi psicosomatici (es. gastriti, mal di testa, dolori vari);
- Perdita motivazionale, ridotta capacità di concentrazione e di prendere iniziative o decisioni;
- Tendenza all'isolamento, alla sedentarietà, poca cura della propria persona ed emarginazione con diminuzione dei rapporti sociali e affettivi;

Sebbene la maggior parte delle persone affette da depressione riceva i trattamenti necessari alla gestione della patologia, quest'ultima rimane ancora sotto diagnosticata e sotto trattata. ⁽⁴⁾ L'OMS, infatti, ha rilevato che solo il 25% delle persone affette nel mondo ha accesso alle cure. ⁽¹⁾

1.1.2 Eziologia

Ancora oggi, le cause della depressione sono poco chiare. Evidenze suggeriscono che la depressione derivi da una combinazione multifattoriale di fattori genetici, biologici, ambientali e psicologici.

In uno studio del 2002 di Rice F. et al si è visto che l'ereditarietà è meno probabile per le forme di depressione lievi, mentre sembra incidere più fortemente nelle depressioni ad esordio precoce: il 70% dei bambini depressi hanno almeno un genitore che presenta un disturbo dell'umore. ⁽⁵⁾

Nell'età adulta, eventi della vita particolarmente stressanti, come la povertà o la disoccupazione, sono strettamente correlati all'insorgenza di una grave depressione, così come condizioni di lavoro sfavorevoli. ⁽⁶⁾ Tra i fattori psicologici si riscontrano anche improvvisi cambiamenti di vita o fasi di crescita e maturità di un individuo, collegati al normale processo di invecchiamento.

L'abuso o l'incuria sui minori è diventato un fattore ad alto rischio per i disturbi emotivi in quanto lo stress intenso avrà effetti psicologici, fisiologici e biologici, soprattutto sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA)

L'asse HPA svolge un ruolo essenziale nell'eziologia dei disturbi dell'umore.

Questo modula la risposta allo stress e risulta essere iperfunzionante nella depressione e nell' ansia cronica.

Dopo l'esposizione allo stimolo, i neuroni del nucleo ipotalamico paraventricolare (PVN) secernono l'ormone di rilascio della corticotropina (CRH). Questo stimola la produzione e la liberazione di ACTH (ormone adrenocorticotropo) ipofisario, che, a cascata, stimola il surrene a rilasciare vasopressina (AVP) e cortisolo.

L'aumento del rilascio di CRH attiva una serie di risposte metaboliche, correlate clinicamente all'ansia e alla depressione: ad esempio l'aumento dei livelli di glicemia o la riduzione dell'appetito e della libido. L'aumentato rilascio di vasopressina contribuisce al rinforzo della reazione da stress, e dei sintomi ansiosi.

Invece l'aumentato rilascio di cortisolo favorisce l'insorgenza di disturbi affettivi, disturbi cognitivi e, in condizioni di stress cronico, si correla alla comparsa di una sindrome metabolica. ⁽⁷⁾

Per quanto riguarda fattori biologici, studi clinici hanno dimostrato che la noradrenalina e la serotonina sono coinvolte nel trattamento della depressione. Per chiarire i ruoli di questi neurotrasmettitori del sistema nervoso centrale (SNC), sono state condotte varie ricerche.

Nel 1950 si sono rilevate le prime basi biologiche per la depressione: si è visto che la reserpina, un farmaco utilizzato per controllare la pressione sanguigna, presentava notevoli effetti collaterali, tra cui l'insorgenza di una depressione nel 20% dei pazienti. Negli anni successivi, gli studi farmacologici dimostrarono che il principale meccanismo d'azione della reserpina era quello di inibire il deposito dei neurotrasmettitori aminergici, quali serotonina e noradrenalina, nelle vescicole delle terminazioni nervose presinaptiche. La reserpina pertanto, causava depressione e, nel contempo impoveriva i depositi dei neurotrasmettitori aminergici. ⁽⁸⁾

Successivamente, nacque l'“ipotesi monoaminica dei disturbi dell'umore” in quanto un altro farmaco, l'isoniazide, utilizzato per curare la tubercolosi,

determinava un miglioramento dell'umore. Questo farmaco, al contrario della reserpina, inibiva la monoamino ossidasi, cioè l'enzima che degrada le amine biogene, causando un aumento dei neurotrasmettitori aminergici. Era quindi chiaro come la depressione e l'umore in generale fossero connessi ai livelli dei neurotrasmettitori monoaminici. ⁽⁹⁾

1.1.3 Neurotrasmettitori coinvolti dei disturbi depressivi

1.1.3.1 Ammine biogene

Le principali ammine biogene sono: la noradrenalina, la dopamina e la serotonina. Questi neurotrasmettitori si trovano nei tratti cerebrali coinvolti nella regolazione del tono dell'umore, dell'affettività e dell'ansia, del sonno e dell'appetito, della memoria, dell'apprendimento e dell'espressione delle emozioni. Il cattivo funzionamento di questi può dare risposte alterate.

- Noradrenalina: è un neurotrasmettitore del sistema nervoso, appartenente alle catecolamine, che viene rilasciato dai neuroni noradrenalinici durante la trasmissione sinaptica. In quanto ormone dello stress, coinvolge parti del cervello dove risiedono i controlli dell'attenzione e induce una risposta di fuga attivando il sistema nervoso simpatico.
- Dopamina: è un neurotrasmettitore endogeno appartenente alle catecolamine, che è attivo a livello cerebrale tramite specifici recettori dopaminergici posti sulle sinapsi. Come farmaco, stimola il sistema nervoso simpatico, causando un aumento della frequenza cardiaca e della

pressione sanguigna. Svolge un importante ruolo nella regolazione dell'attività inibitoria dei neuroni GABAergici.

- Serotonina: è una triptamina sintetizzata dal triptofano, prodotta dai neuroni serotoninergici del SNC. Viene definito come “l'ormone dell'umore” per la sua funzione regolatrice dell'umore, del sonno e dell'appetito.

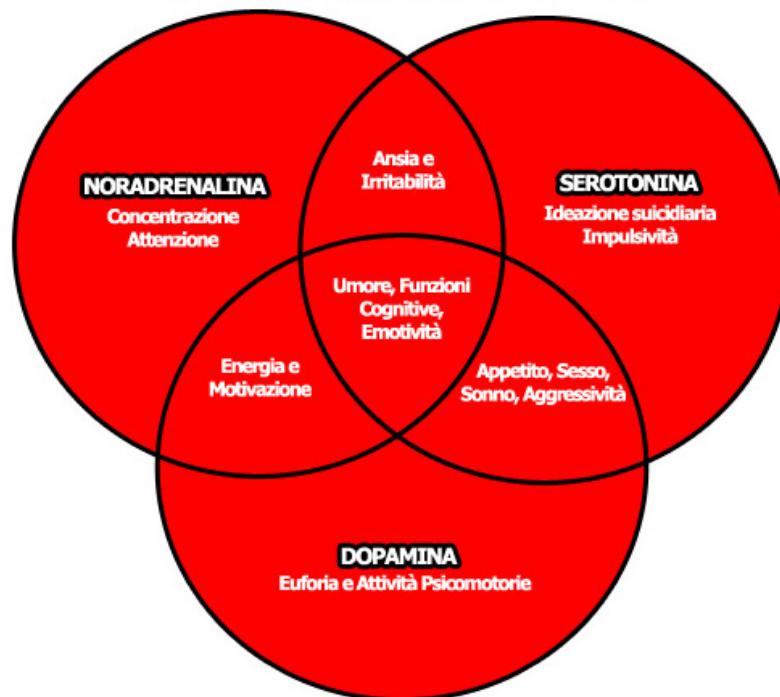


Figura 1: Principali mediatori chimici coinvolti nella depressione

1.1.3.2 Amminoacidi

I principali amminoacidi coinvolti nella depressione sono: l'acido γ -amminobutirrico (GABA) e il glutammato.

- Acido γ -amminobutirrico (GABA): è il principale neurotrasmettitore inibitorio coinvolto nel sistema nervoso centrale.
- Glutammato: è il principale amminoacido eccitatorio dell'organismo umano, che funge da neurotrasmettitore nei neuroni corticali e nell'ippocampo. È coinvolto nelle funzioni cognitive, cioè nell'apprendimento e nella memoria. Nei casi di depressione, si è rilevata un'iperattività della neurotrasmissione di tale amminoacido. ⁽¹⁰⁾

1.2 Antidepressivi

La terapia della depressione è molto varia. Come in tutte le terapie mediche è necessario prestare molta attenzione alle esigenze e ai bisogni del paziente, cercando di assecondarle, in modo da non danneggiare l'alleanza terapeutica tra questo e il medico. Tale alleanza è solitamente vulnerabile con pazienti psichiatrici, che non riconoscono il loro stato di malattia o lo sminuiscono.

La gravità dei sintomi influenza la terapia in quanto richiede un trattamento tempestivo.

In questi pazienti, il cardine della terapia consiste nella somministrazione di antidepressivi, una classe di farmaci eterogenei che hanno in comune la capacità di influenzare l'attività monoaminergica cerebrale.

Il miglioramento della sintomatologia si ha con la maggiore espressione del fattore neurotrofico cerebrale (BDNF) in specifiche zone del cervello, mediata dall'attivazione del fattore di trascrizione CREB. ⁽¹¹⁾

L'effetto terapeutico del farmaco lo si riscontra nel giro di due o tre settimane. Nel caso in cui ciò non si verifici, è necessario accertare la corretta adesione al trattamento del paziente.

Secondo il meccanismo d'azione è possibile individuare diverse classi di farmaci antidepressivi:

- Inibitori delle monoaminossidasi (IMAO);
- Antidepressivi triciclici (TCA);
- Inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI);
- Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI);
- Inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina (NARI);
- Inibitori recettoriali (NASSA);

1.2.1 Inibitori delle monoaminossidasi (IMAO)

L'introduzione della classe di farmaci "IMAO" (inibitori delle monoamino ossidasi) che aumentano il livello di catecolammine, rappresenta il primo approccio farmacologico. Il meccanismo d'azione si basa sulla repressione degli enzimi MAO mitocondriali che degradano le amine biogene (serotonina, noradrenalina e dopamina) attraverso la deaminazione ossidativa. Ne risulta un aumento della disponibilità di questi neurotrasmettitori a livello del terminale presinaptico.

Questi enzimi MAO esistono sotto due isoforme:

- le MAOA, che degradano la serotonina e la noradrenalina;
- le MAOB, che degradano le fenilettilammine e la dopamina.

Dall'inibizione delle MAOA ne derivano gli effetti terapeutici a livello del SNC mentre l'inibizione delle MAOB è responsabile degli effetti collaterali a livello periferico.

Sulla base dell'affinità per queste due isoforme recettoriali i farmaci IMAO si suddividono in:

- Farmaci irreversibili non selettivi: inibiscono irreversibilmente sia MAOA che MAOB (Es. tranilcipromina);
- Farmaci irreversibili selettivi per le MAOA: inibiscono selettivamente le MAOA in maniera irreversibile (Es. clorgilina);
- Farmaci irreversibili selettivi per le MAOB: inibiscono le MAOB in maniera irreversibile (Selegilina, utilizzato nel Morbo di Parkinson in quanto l'enzima agisce principalmente sulla dopamina);
- Farmaci reversibili selettivi per le MAOA (RIMA): inibiscono reversibilmente le MAOA (Es. moclobemide).

Un problema degli IMAO è che esplicano il loro effetto terapeutico in seguito ad un periodo di latenza di 3 settimane prima che compaia l'effetto antidepressivo. Pertanto, si incontra un "periodo finestra", ovvero un periodo relativamente lungo durante il quale il paziente non mostra alcun effetto terapeutico. Una conseguenza comune di questa fase iniziale del trattamento è la perdita di sicurezza da parte del paziente nella cura stessa, che porta alla sospensione dell'assunzione. Tuttavia, il paziente può riscontrare altri effetti collaterali, poiché gli IMAO non agiscono solo a livello centrale, ma anche a livello periferico, causando un aumento della pressione, inibizione del metabolismo epatico, disturbi del sonno e disfunzioni sessuali.

1.2.2 TCA

I TCA, così definiti per la loro struttura chimica contenente tre anelli, agiscono attraverso l'inibizione non selettiva della ricaptazione dei neurotrasmettitori monoaminergici, bloccando il trasportatore della serotonina (SERT) e della noradrenalina (NET). Ne consegue un aumento della concentrazione sinaptica di questi neurotrasmettitori, quindi un incremento nella trasmissione nervosa.

Gli antidepressivi triciclici, inoltre, operano anche a livello dei recettori alfa1 adrenergici, antistaminici H1 e muscarinici. Gli effetti collaterali che caratterizzano l'attività farmacologica di questa classe di antidepressivi dipendono dal blocco di questi recettori. L'attività anticolinergica è, infatti, responsabile dei problemi alla vista, della secchezza delle fauci (xerostomia), della costipazione e della ritenzione urinaria. L'inibizione dei recettori H1 causa

un aumento del peso, sonnolenza e sedazione del SNC, mentre l'inibizione dei recettori adrenergici α_1 può determinare ipotensione ortostatica, vertigini e alterazione dell'eiaculazione.

L'amitriptilina è l'antidepressivo triciclico più utilizzato nella pratica clinica in quanto possiede un maggiore effetto sedativo e viene utilizzato per l'effetto ansiolitico. ⁽¹²⁾

1.2.3 Inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI)

I farmaci appartenenti a questa classe sono caratterizzati dalla capacità di inibire sia il trasportatore della noradrenalina che della serotonina, quindi l'efficacia terapeutica risulta migliore. Ad oggi, il più utilizzato è la Venlafaxina. Tipicamente hanno effetti collaterali simili a quelli degli SSRI, anche se una volta interrotti possono presentare una sindrome da sospensione che può rendere necessaria la lenta diminuzione del dosaggio.

Recentemente è stato riscontrato un effetto epatotossico nell'utilizzo di questi farmaci, che può portare a necrosi epatica e insufficienza epatica acuta. ⁽¹³⁾

1.2.4 Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono gli antidepressivi più utilizzati nella pratica clinica. Presentano un meccanismo d'azione multifocale: a livello presinaptico antagonizzano gli autorecettori 5-HT_{1a}, facilitando il rilascio della serotonina e ne bloccano il reuptake, il che ne aumenta la disponibilità e il tempo di permanenza all'interno del vallo sinaptico. Gli SSRI hanno un'affinità di legame per i recettori istaminergici, colinergici, α 1- α 2-adrenergici estremamente bassa o nulla, per questo non presentano effetti indesiderati legati a tali sistemi recettoriali ed hanno un indice terapeutico migliore rispetto alle due classi precedenti (IMAO, TCA).

Gli effetti collaterali maggiormente riscontrati sono lievi, principalmente cefalea e disturbi gastrointestinali.

Sebbene non vi sia tossicità cardiovascolare diretta dovuta agli SSRI, l'incremento del tono serotoninergico causato da tali farmaci, comporta effetti specifici a livello del tono vascolare, della permeabilità e dell'emostasi. Nelle prime fasi di terapia, quindi, è opportuno un controllo dei parametri cardiovascolari del paziente.

Sono SSRI: fluoxetina (Prozac), fluvoxamina (Fevarin, utilizzato per gli effetti ansiolitici), paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram.

1.2.5 Inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina (NARI)

I NARI agiscono bloccando il trasportatore della noradrenalina, non influenzano la ricaptazione della serotonina e della noradrenalina. Alcuni studi indicano che i NARI abbiano effetti positivi sulla capacità di concentrazione mentale e in

particolare sulla motivazione. Il più utilizzato è reboxetina. Gli effetti collaterali più riscontrati sono la secchezza delle fauci, insonnia, irritabilità, tachicardia e costipazione.

1.2.6 Inibitori recettoriali (NASSA)

Gli antidepressivi specifici noradrenergici e serotoninergici costituiscono una nuova classe di antidepressivi. Questi portano ad un aumento della neurotrasmissione noradrenergica (noradrenalina) e serotoninergica (serotonina), in quanto bloccano i recettori adrenergici presinaptici alfa-2 e allo stesso tempo bloccano alcuni recettori alla serotonina come 5HT-2 e 5HT-3.

Possono presentare effetti collaterali come sonnolenza, aumento dell'appetito e di peso. Il più utilizzato è la mirtazapina.

CAPITOLO 2

2.1 Cavo orale

2.1.1 Anatomia del parodonto

La bocca umana costituisce la parte iniziale del canale alimentare, è localizzata nella porzione antero-inferiore della testa, al di sotto delle fosse nasali e vi si accede attraverso la rima buccale, ossia l'apertura compresa tra le due labbra.

Svolge le varie funzioni: di fonazione, di respirazione e prepara, tramite il processo masticatorio, il bolo alimentare, il quale raggiunge lo stomaco attraverso l'istmo delle fauci, la faringe e l'esofago.

Con parodonto (dal greco peri = intorno, odontos = dente) si definisce l'insieme delle formazioni che sono in rapporto con la radice e il colletto dei denti, che hanno la funzione di fissare i denti alle ossa mascellari e mandibolari e di attutire le sollecitazioni meccaniche date, ad esempio, dalla masticazione.

Il parodonto è una struttura composta da diversi tessuti quali: la gengiva, il legamento parodontale, il cemento radicolare e l'osso alveolare ⁽¹⁴⁾.

- La gengiva è quella parte di mucosa masticatoria che ricopre il processo alveolare e circonda il colletto dei denti. ⁽¹⁴⁾ Si estende dal margine gengivale alla linea mucogengivale. È costituita da uno strato epiteliale e da uno strato di tessuto connettivo, chiamato lamina propria. La gengiva raggiunge la sua forma e la sua organizzazione definitiva con l'eruzione dei denti. Dal punto di vista anatomico, è suddivisa in libera (marginale e interdentale) ed aderente.

La gengiva libera, di colore rosa corallo con superficie opaca e compatta, comprende il tessuto gengivale nei versanti vestibolari e linguali/palatali dei denti e la gengiva interdentale.

La gengiva aderente mostra un colore rosa corallo che dipende dal grado di cheratinizzazione, dallo spessore dell'epitelio e dalla presenza di pigmentazioni. È di consistenza compatta, il che dipende dal ricco contenuto di fibre collagene e presenta una superficie punteggiata, conosciuta come "a buccia d'arancia" dovuta alle introflessioni epiteliali nel connettivo sottostante.

- Il legamento parodontale è il tessuto connettivo molle, cellulare e riccamente vascolarizzato, che circonda le radici dei denti e congiunge il cemento radicolare con l'osso alveolare. Il legamento parodontale permette la distribuzione e il riassorbimento da parte del processo alveolare delle forze che si sviluppano durante la funzione masticatoria e altri contatti tra i denti e risulta essere essenziale per la mobilità di quest'ultimi. Il dente è unito all'osso da fasci di fibre collagene che possono essere divisi, in relazione alla loro organizzazione in quattro gruppi: fibre della cresta alveolare, fibre orizzontali, fibre oblique e fibre apicali. Queste fibre, dette anche fibre principali, si sviluppano contemporaneamente all'eruzione del dente e il loro orientamento varia continuamente durante tutta la fase di eruzione; solo quando il dente ha raggiunto il contatto in occlusione ed è realmente funzionante, queste fibre si associano in gruppi ben orientati nello spazio ⁽¹⁵⁾.

- Il cemento radicolare è un tessuto calcificato specializzato che ricopre le superfici della radice dei denti, e occasionalmente, piccole porzioni di corona.

Non contiene vasi sanguigni o linfatici, non è innervato, non va incontro a riassorbimento fisiologico e a rimodellamento, ma è caratterizzato da una continua deposizione nel corso di tutta la vita. È composto da una componente organica ed una inorganica: la componente organica è formata da collagene, proteine ossee, glicoproteine e fosfatasi alcalina (enzima che regola la mineralizzazione); la componente inorganica, invece, è per il 65% idrossiapatite e comprende anche tracce di fluoruri, solfuri, rame, zinco e sodio ⁽¹⁶⁾. Si distinguono quattro tipi di cemento: acellulare a fibre estrinseche, cellulare a stratificazione mista, cellulare a fibre intrinseche e cemento acellulare afibrillare. Il cemento radicolare svolge diverse funzioni: fissa le fibre del legamento parodontale alla radice dei denti e contribuisce ai processi di riparazione successivi a un danno della superficie radicolare.

- Il processo alveolare è quella porzione dell'osso mascellare e mandibolare che forma e sostiene gli alveoli dei denti. È formato per i 2/3 da una parte inorganica, strutturale e di sostegno, composta da idrossiapatite di calcio; la restante parte è costituita da parte organica, ossia fibre collagene immerse in una sostanza amorfa di glicoproteine e proteoglicani. Le pareti degli alveoli sono rivestite da osso compatto, mentre l'area tra gli alveoli e

tra le pareti di osso compatto, è occupata da osso spugnoso. Il processo alveolare si sviluppa in concomitanza con la formazione e l'eruzione dei denti. L'osteogenesi è determinata dalla deposizione di sali di calcio in aree di matrice connettivale vicine alla gemma dentale in formazione. Si creano delle zone di osso immaturo separate le une dalle altre da matrice non calcificata. All'interno di queste masse mineralizzate si creano degli spazi che vengono riempiti da osteoblasti, da osteoclasti e da cellule progenitrici. Gli osteoblasti elaborano una sostanza non mineralizzata detta osteoide, formata da fibre collagene e da una matrice che contiene glicoproteine e proteoglicani. Quando si ha una nuova apposizione, la vecchia osteoide si mineralizza attraverso una deposizione di minerali quali calcio e fosfati, che in seguito vengono trasformati in idrossiapatite. Durante il processo di maturazione e calcificazione dell'osteoide, alcuni osteoblasti vi rimangono intrappolati e nel tessuto osseo calcificato, verranno chiamati osteociti. Inoltre, le unità strutturali e metaboliche dell'osso sono gli osteoni, ciascuno dei quali contiene un vaso sanguigno disposto in un canale Hawersiano che assicura il nutrimento osseo.

2.1.2 Saliva

La saliva è un liquido leggermente torbido, incolore, inodore ed insipido, costituito per il 98% da acqua e per il restante 2% da elettroliti (Na, K, Mg, Ca), mucopolisaccaridi, glicoproteine, sostanze antisettiche (IgA, lattoperossidasi, lisozima) e vari enzimi (α -amilasi, lipasi).

È prodotta dalle ghiandole salivari, suddivisibili in tre ghiandole salivari maggiori, la parotide, la sottomandibolare e la sottolinguale, e minori, localizzate nelle labbra e nella mucosa interna dalla bocca fino alla faringe. ⁽¹⁷⁾

Il tessuto delle ghiandole salivari è costituito da due tipi di cellule, quelle acinose e quelle duttali. La saliva è prodotta dalle cellule acinose, immagazzinata nei granuli e rilasciata dalle cellule duttali, quando le ghiandole sono sottoposte a stimolo.

Inoltre, ghiandole salivari diverse secernono tipi di saliva differenti.

Le parotidi producono saliva di tipo sieroso quindi, più fluida e ricca di ptialina, le ghiandole sublinguali secernono saliva prevalentemente mucosa, perché ricca di mucine mentre le ghiandole sottomandibolari secernono saliva mista.

I prodotti delle ghiandole maggiori e minori, insieme ad altre sostanze endogene che possono essere presenti nella bocca, ai batteri, cellule epiteliali, eritrociti, e leucociti, contribuiscono alla formazione della saliva totale. ⁽¹⁸⁾

La quantità totale di fluido prodotto varia da soggetto a soggetto in base a fattori quali l'età, il ritmo circadiano, i neurotrasmettitori, i livelli di idratazione, l'attività fisica, lo stress psicologico e condizioni sistemiche. ⁽¹⁹⁾

La saliva in condizioni fisiologiche svolge alcune funzioni:

- Umettante, dovuto alla componente mucosa che idrata il bolo alimentare, al fine di evitare lacerazioni al passaggio di questo dall'epitelio boccale all'esofago;
- Antibatterica, dovuta alla presenza di lisozima, lattoferrina, ione tiocianato e anticorpi che permettono di opporsi alla crescita dei batteri della cavità orale;
- Digestiva, a causa della presenza di ptialina, un enzima α -amilasi capace di scindere i legami α -1,4 di glucidi;

La saliva è essenziale perché contiene un complesso di proteine, peptidi e altre sostanze che mantengono la salute della cavità orale e forniscono informazioni riguardo le malattie orali e sistemiche. L'analisi della saliva e dei suoi costituenti ha permesso ai ricercatori di scoprire, sviluppare e validare biomarkers per la diagnosi precoce di patologie locali e/o sistemiche, per il monitoraggio delle terapie e per la valutazione degli outcome prognostici. ⁽²⁰⁾

Inoltre, il controllo della secrezione deriva dall'innervazione simpatica e parasimpatica che regola la funzione secretoria a livello delle cellule acinose e controlla il processo di riassorbimento nei dotti striati delle ghiandole salivari. La stimolazione parasimpatica aumenta il volume della saliva secreta, mentre la stimolazione simpatica influenza principalmente il contenuto e la composizione delle proteine. Le ghiandole salivari possono servire da modello per determinare gli effetti periferici di diversi antidepressivi sui sistemi monoaminergico e colinergico.

2.2 Effetti degli antidepressivi a livello orale

Studi sulla salute orale di pazienti clinicamente depressi hanno dimostrato che c'è una maggiore probabilità di perdita di denti, rispetto alle persone sane, che può verificarsi a causa di diversi coefficienti come la mancanza di interesse per l'igiene orale, la preferenza per i carboidrati (probabilmente a causa della riduzione della serotonina nel SNC), o cibi zuccherati a causa di alterazioni del senso del gusto (disgeusia), o dall'elevato numero di lattobacilli, ovvero batteri cariogeni, presenti. ^(21,22,23)

Per quanto riguarda l'influenza di farmaci psicotropi sulla salute orale, questa è varia ed è motivo di studio da secoli. Dai risultati di numerose ricerche, le complicanze principali riscontrate possono dipendere da diversi fattori, come dal tipo di farmaco utilizzato, dalla dose prescritta o dalla suscettibilità dell'ospite stesso.

Tuttavia, nella maggior parte dei casi si verificano xerostomia, disgeusia, glossite e stomatite, che compaiono quasi sempre a causa delle disfunzioni delle ghiandole salivari indotte dai farmaci. ^(24,25,26)

In aggiunta, i pazienti che ricevono SSRI o antidepressivi atipici possono talvolta sviluppare disturbi del movimento che includono bruxismo o digrignamento dei denti, che possono aggravare lo stato parodontale del paziente. ⁽²⁷⁾

2.2.1 Alterazioni delle ghiandole salivari

2.2.1.1 Xerostomia

Per xerostomia si intende una sensazione soggettiva di bocca secca, causata da un flusso di saliva ridotto o assente. Un flusso salivare basale è compreso fra 0,25 e 0,5 mL/min e può arrivare fino a 0,1 mL/min nelle ore notturne. Mentre il flusso stimolato è solitamente compreso tra 1 e 3 mL/min. In condizione di iposalivazione, i valori di un flusso non stimolato sono minori di 0,1-0,2 mL/min, mentre valori di quello stimolato sono minori di 0,5-0,7 mL/min. ⁽²⁸⁾

Molti fattori possono indurre cambiamenti del flusso salivare e della composizione della saliva stessa, fra cui cause patologiche (malattie autoimmunitarie, infezioni virali), iatrogene (farmaci e terapie oncologiche), psicologiche (ansia, depressione, periodi di stress), o traumi. ⁽²⁹⁾

Tra i farmaci che possono causare secchezza orale spiccano gli antidepressivi.

Antidepressivi
Agonisti della serotonina
Inibitori della ricaptazione della noradrenalina
Inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina
Antidepressivi atipici
Antidepressivi triciclici
Inibitori delle monoamino ossidasi
Venlafaxina
Buspirone
Alprazolam

Tabella 1: Farmaci antidepressivi associati alla xerostomia

Gli antidepressivi hanno azione anticolinergica o antimuscarinica.

Agiscono, dunque, bloccando l'azione del sistema parasimpatico, inibendo gli effetti dell'acetilcolina sui recettori muscarinici M3 delle ghiandole salivari. Così facendo, diminuisce l'escrezione di fluidi da parte ghiandole, il che si traduce in una sensazione di bocca secca. ⁽³⁰⁾

Oltre al fatto che i farmaci possano influenzare il flusso salivare e la sua composizione mediante interferenze nelle funzioni delle cellule acinarie e duttali delle ghiandole salivari, un'ulteriore teoria si basa sul fatto che gli antidepressivi possano alterare il flusso sanguigno delle ghiandole salivari.

La riduzione del flusso sanguigno della ghiandola è prodotta dalla vasocostrizione simpatica adrenergica, ne consegue una diminuzione del flusso salivare. Pertanto, quando c'è iperattività simpatica la bocca si presenta secca. ⁽³¹⁾

È importante sottolineare che la sensazione di bocca secca e l'alterazione della composizione salivare possono verificarsi durante periodi di stress e/o ansia acuta, frequentemente presenti nei disturbi depressivi, a causa della stimolazione predominante del sistema simpatico, indipendentemente dall'uso di ansiolitici e/o farmaci antidepressivi. ⁽³²⁾

Di conseguenza, può essere difficile determinare se questi effetti collaterali e la loro intensità derivino dalla condizione medica che ha portato al trattamento, o dal farmaco prescritto per esso, probabilmente è il risultato di entrambi. ⁽³³⁾

La detersione del cavo orale, la deglutizione, il gusto, la fonazione e la digestione possono risultare compromessi in pazienti con iposalivazione, portando a complicanze e manifestazioni che possono coinvolgere l'apparato stomatognatico.

In pazienti con una disfunzione ghiandolare si riscontrano maggiormente processi cariosi a carico degli elementi dentari, accumulo di placca e tartaro, gengiviti, parodontiti e disgeusia, anche infezioni orali, specialmente quelle sostenute da patogeni opportunisti come *Candida Albicans*.⁽³⁴⁾

- Demineralizzazioni e carie dentali: La saliva costituisce una riserva di ioni calcio e fosfato necessari alla rimineralizzazione delle superfici dentali.

Un ambiente acido dissolve gli ioni calcio e fosfato presenti nello smalto e quando il pH scende al di sotto di 5,5, inizia un processo chiamato demineralizzazione, che può aggravarsi e portare a carie.

È stato dimostrato come il processo di demineralizzazione / rimineralizzazione sia dinamico, caratterizzato da un continuo scambio di ioni tra le superfici dentali e l'ambiente circostante.

In una bocca secca, la remineralizzazione naturale e la protezione potrebbero non verificarsi a causa della mancanza di ioni di calcio e fosfato salivari. Inoltre, si verifica una riduzione dell'attività di detersione dei tessuti orali e un prolungamento del tempo di contatto tra le superfici dentali e i cibi, compresi quelli acidi o contenenti zucchero, il che favorisce la demineralizzazione dentale.^(34,35)

- Infezioni orali da *Candida Albicans*: L'effetto detergente della saliva e le sue componenti antimicotiche, quali lisozima, istatina, lattoferrina e calprotectina, rappresentano l'immunità innata che difendono l'ospite dall'invasione di patogeni. Una riduzione del flusso salivare è quindi sinonimo di una riduzione delle difese dell'ospite ⁽³⁶⁾ e per questo motivo diversi studi riportano come la mancanza di saliva aumenti la suscettibilità a livello della cavità orale alle infezioni opportunistiche sostenute principalmente da *Candida albicans*. ⁽³²⁾

Uno studio pubblicato nel *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology* ha valutato la presenza del microrganismo nei pazienti con xerostomia. 50 pazienti sono stati sottoposti a caratterizzazione del sintomo mediante questionario, poi a valutazione obiettiva del flusso salivare e infine a esame microbiologico basato sulla cultura. Il 48% dei pazienti ha riportato un flusso inferiore a 1 mL/min dopo la stimolazione, indicativo di iposalivazione. La crescita di colonie di *Candida* è stata osservata nel 64% dei campioni. Vi è l'evidenza di un'associazione significativa. ⁽³⁷⁾

- Disgeusia: la saliva svolge ruoli importanti anche nella percezione del gusto. La sua funzione consiste nella solubilizzazione delle sostanze gustative, nell'interazione chimica fra le componenti salivari e le particelle gustative e nella diffusione e diluizione di queste sostanze nella saliva. Esistono due modi per la rilevazione della funzione gustativa: il primo è il test elettrogustometrico, che consiste nell'applicazione di stimoli elettrici nell'area della cavità orale dove risiedono i recettori del gusto. Viene

utilizzato per valutare eventuali disfunzioni nervose conseguenti a traumi o infezioni alle vie sensoriali. Il secondo metodo di rilevazione si attua mettendo in diverse aree della bocca dei dischetti imbevuti con soluzioni chimiche che inducono una risposta gustativa. Pazienti che lamentano alterazioni gustative percepiscono diversamente solo il sapore del glutammato, particolarmente presente in cibi come carne, formaggio e altri alimenti ricchi di proteine, per il quale non esistono test di accertamento. Studi recenti mostrano come il sapore del glutammato, riconosciuto dai recettori associati a proteine G, costituisca il più importante stimolo gustativo alla secrezione salivare. ⁽³⁸⁾

2.2.2 Alterazioni del metabolismo osseo

Con metabolismo osseo, si intende l'insieme di processi biochimici responsabili della continua degradazione e rigenerazione ossea. Il rimodellamento osseo consiste nell'eliminazione di osso mineralizzato da parte degli osteoclasti, seguita da sintesi e mineralizzazione di nuovo tessuto osseo dovuta agli osteoblasti.

Il controllo di questo sistema deriva da una complessa interazione tra sollecitazioni meccaniche, ormoni sistemici, citochine e fattori di crescita prodotti localmente.

La sovra stimolazione o l'inibizione di osteoclasti ed osteoblasti porta a malattie metaboliche ossee come l'osteoporosi, una patologia dovuta ad uno squilibrio che determina una diminuzione della densità minerale ossea, che conduce ad un'aumentata fragilità e conseguente aumento del rischio di frattura ossea. ⁽³⁹⁾

La depressione può influenzare il metabolismo osseo. Nel paziente depresso si riscontrano delle peculiarità, quali alterazioni dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (con alterata secrezione di cortisolo), aumento della produzione di fattori infiammatori come le citochine, carenza di vitamina D, vita sedentaria e ridotto rilascio di un fattore di crescita, l'insulin-like growth factor, che stimola la funzione delle cellule osseocostruttrici, gli osteoblasti. Queste caratteristiche vanno ad influenzare il rimodellamento osseo. ⁽⁴⁰⁾

Nelle cellule ossee, osteoblasti ed osteoclasti, sono espressi, inoltre, i recettori della serotonina.

Nel metabolismo osseo, la serotonina regola le cellule ossee agendo sui recettori 5-HT1B, 5-HT2B, 5-HT2C e sui trasportatori della serotonina (5-HTT), con conseguente trasmissione di segnali agli osteoblasti e agli osteoclasti. ⁽⁴¹⁾

Gli antidepressivi, in particolare gli inibitori selettivi della serotonina (SSRI), sono stati associati a una ridotta densità di massa e ad un aumento del tasso di fratture.

⁽⁴²⁾

Questa classe di farmaci blocca i 5-HTT sulle cellule ossee, determinando un effetto negativo diretto sulla formazione ossea e sul metabolismo, aumentando la differenziazione degli osteoclasti e inibendo la proliferazione degli osteoblasti.

^(41,43,44)

2.2.2.1 Problematiche implantari

Gli impianti dentali sono dispositivi protesici fissi, costituiti da una radice artificiale che può essere inserita nella mascella o nella mandibola, e da uno o più denti,

anch'essi artificiali. In un impianto si riconoscono tre parti principali: la vite endossea (o fixture) che funge da supporto, l'abutment (o componente transmucosa) e la protesi dentaria (corona).

La funzionalità di un impianto è di coprire lo spazio lasciato libero da uno o più denti mancanti o estratti, ripristinando la corretta funzione masticatoria e l'estetica. La vite è considerata come una radice artificiale impiantata nell'osso e deve essere completamente integrata a quest'ultimo, per poter svolgere adeguatamente la sua funzione. L'osteointegrazione avviene in due fasi differenti, una primaria e una secondaria: la primaria consiste nell'inserimento meccanico dell'impianto nell'osso sottostante, mentre la secondaria comprende la formazione di nuovo tessuto osseo attorno alle invaginazioni della vite dell'impianto. ⁽⁴⁵⁾

Quando un impianto dentale non si inserisce correttamente, potrebbe essere necessaria la sua rimozione. Quando la guarigione ossea dopo l'inserimento è compromessa, si ha un fallimento implantare precoce che può essere influenzato da fattori locali e da malattie sistemiche, assunzione di determinati farmaci cronici o abitudini viziose come il fumo, che possono interferire con la guarigione delle ferite. Mentre, d'altra parte, il fallimento tardivo dell'impianto è correlato all'ambiente microbico orale o ad errori protesici.

Quando il metabolismo osseo è alterato, come durante l'assunzione di antidepressivi SSRI, c'è la possibilità di insuccesso dell'osteointegrazione, con conseguente perdita dell'impianto. In uno studio pubblicato sul Journal of Dental Research nel 2014 si è voluta valutare l'associazione tra assunzione di SSRI e il

rischio di fallimento di impianti dentali osteointegrati. Questo studio retrospettivo di coorte è stato condotto sui pazienti trattati con impianti dentali da gennaio 2007 a gennaio 2013. Sono stati considerati un totale di 916 impianti dentali in 490 pazienti (94 impianti su 51 pazienti che assumevano SSRI).

Dopo 3-67 mesi di follow-up, gli autori hanno notato che nel gruppo dei pazienti che non facevano uso di antidepressivi 38 impianti dentali su 784 sono risultati fallimentari, mentre nel gruppo di pazienti che prendevano farmaci SSRI i fallimenti sono risultati essere 10 su 84. Il tasso di fallimento si è riscontrato essere del 4,6% per i non utilizzatori di SSRI e del 10,6% per i pazienti in terapia con SSRI. ⁽⁴⁶⁾

2.2.3 Bruxismo

Il bruxismo è un disturbo caratterizzato dalla contrazione involontaria dei muscoli masticatori. Chi ne soffre tende a digrignare i denti, serrando le mascelle con forza o sfregando l'arcata inferiore contro quella superiore. Questo continuo movimento muscolare e mascellare viene definito "parafunzione", in quanto non è finalizzato ad uno scopo, come la masticazione di alimenti. Quando si verifica durante il sonno, viene chiamato bruxismo notturno per distinguerlo dal bruxismo diurno, che ha luogo durante la veglia. L'elemento che distingue le due forme è, oltre alla fase della giornata in cui il fenomeno ha luogo, la non consapevolezza da parte del soggetto nell'eseguire l'azione. ⁽⁴⁷⁾

I principali segni di bruxismo sono:

- Dolore e affaticamento dei muscoli masticatori e cervicali;
- Trisma o blocco mascellare;

- Usura anomala dei denti;
- Impronte dentali sui bordi della lingua;
- Mal di testa di tipo muscolo-tensivo;

Sebbene non vi sia stata individuata un'origine specifica, la medicina ritiene che questa patologia sia legata a cause psico-fisiche. Ansia, stress, tensione emotiva, rabbia, malocclusione dentale, postura errata, disturbi del sonno sembrano essere le cause principali.

Altri fattori sembrano avere come effetto collaterale il bruxismo, come l'uso di antidepressivi e droghe, l'abuso di caffeina ed alcolici, oltre che disfunzioni al sistema nervoso.

Difatti, diversi sembrano essere i casi clinici che descrivono una possibile relazione tra bruxismo e antidepressivi serotoninergici, inclusi gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI).⁽⁴⁸⁾

Varie teorie puntano verso lo squilibrio di alcune attività cerebrali, dopaminergiche e serotoninergiche, che può portare a vari disturbi del movimento come distonia (disturbo del tono muscolare) e discinesia (movimento anormale e scoordinato dei muscoli volontari o involontari), tra i quali può essere classificato il bruxismo.⁽⁴⁹⁾

Tuttavia, vi è controversia in letteratura riguardo al ruolo dei farmaci psicoattivi nell'eziologia del bruxismo, e le prove si basano principalmente su casi clinici aneddotici.

In una revisione sistematica della letteratura pubblicata sul Journal of Oral Rehabilitation nel 2018, sono stati controllati tutti gli studi che hanno indagato l'associazione tra l'assunzione di farmaci psicotropi e la comparsa di bruxismo notturno (SB).⁽⁵⁰⁾ Nel resoconto finale sono stati inclusi cinque studi analitici trasversali, valutando antidepressivi, anticonvulsivanti e psicostimolanti.

Gli antidepressivi sono stati valutati solo nelle popolazioni adulte e la duloxetina, la paroxetina e la venlafaxina si sono dimostrate essere positivamente associate al rischio di SB.

I sintomi tendono ad apparire entro 3–4 settimane dall'inizio della terapia e la risoluzione di questi può essere ottenuta mediante l'aggiunta di agonisti parziali della serotonina 1A (5HT1A) (buspirone, tandospirone), mediante riduzione della dose o interruzione del farmaco. Tuttavia, possono anche risolversi nel tempo senza intervento farmacologico.^(48,50)

2.3 Antidepressivi come trattamento di patologie orali

2.3.1 Sindrome della bocca urente

Secondo il sistema di classificazione dell'International Association for the Study of Pain, per sindrome della bocca urente, "burning mouth syndrome" (BMS) si intende "un'entità nosologica distinta e caratterizzata dalla presenza di un bruciore persistente nel cavo orale in assenza di lesioni o alterazioni locali o sistemiche della mucosa orale". I sintomi si manifestano come una sensazione di bruciore al cavo orale associata a bocca dolorante, sapore amaro e metallico, formicolio, assenza della percezione dei sapori con disgeusia e/o ipogeusia.⁽⁵¹⁾ È stata classificata come "primaria" o idiopatica quando non vi è riscontrata alcuna causa organica e "secondaria" quando è la conseguenza di malattie.

L'eziologia della sindrome della bocca urente è dibattuta; riconosce fattori scatenanti locali e sistemici quali deficienze nutrizionali, cambiamenti ormonali dovuti alla menopausa, infezioni locali, lesioni da protesi incongrua, xerostomia, trattamenti farmacologici e patologie sistemiche, come il diabete mellito. Mentre secondo altre ipotesi, la BMS rappresenta una forma orale di "dolore fantasma" dovuta ad una lesione delle vie del gusto con conseguente danno al sistema somatosensoriale della lingua: la patogenesi della malattia sarebbe, dunque, da ricondurre ad alterazioni sensoriali a livello periferico.⁽⁵²⁾

Lauria et al. hanno recentemente dimostrato che i pazienti con BMS mostravano una neuropatia sensoriale delle piccole fibre del nervo trigemino, localizzata ai due terzi anteriori della lingua, il che porta ad una perdita significativa di fibre nervose epiteliali e subpapillari.⁽⁵³⁾

Per cui, la riduzione delle fibre nervose può portare ad una sovraespressione dei recettori tRPV1, la cui stimolazione è alla base della sensazione di bruciore.

Tuttavia, non esiste un trattamento specifico e definitivo della BMS. Per ogni singolo paziente vanno individuati i fattori causali e l'approccio terapeutico deve essere valutato di conseguenza.

CONDIZIONE	MODELLI CARATTERISTICI	GESTIONE
Malattie della mucosa (lichen planus, candidosi)	Caratteristiche variabili, Sensibilità alla masticazione	Stabilire la diagnosi e trattare le condizioni della mucosa
Menopausa	Insorgenza associata a sintomi climaterici	Terapia ormonale sostitutiva
Carenze nutrizionali (Vitamina B1, B2, B3, Zinco e altri)	Più di un sito orale affetto; Possibili cambiamenti della mucosa	Supplementi orali
Bocca secca (Sindrome di Sjögren o successiva a chemioterapia o radioterapia)	Alterazione del gusto; Sensibilità alla masticazione	Alta assunzione di liquidi scialagoghi
Lesione al nervo cranico	Caratteristiche variabili; Generalmente bilaterale; Disagio che diminuisce mangiando	Controllo centrale del dolore: benzodiazepine, antidepressivi triciclici, gabapentin (Neurontin)
Effetti farmacologici	Insorgenza associata al tempo di assunzione	Se possibile, cambiare medicazione

Tabella 2: Possibili cause e rispettiva gestione della sindrome della bocca urente

Il trattamento farmacologico è basato sulla somministrazione di antidepressivi triciclici (amitriptilina) e serotoninergici ed antiepilettici come la carbamazepina.

Gli antidepressivi triciclici sono comunemente utilizzati nella gestione di un'ampia varietà di condizioni di dolore cronico, come l'emicrania, la cefalea tensiva, neuropatia diabetica e dolore facciale atipico.

È fondamentale considerare la dose somministrata: dosi giornaliere di amitriptilina inferiori a 50 mg producono analgesia, mentre dosi più elevate sono utilizzate per produrre un effetto antidepressivo. Inoltre, l'effetto analgesico si verifica in 3-5 giorni, a differenza dell'effetto antidepressivo che si sviluppa non prima di 3 settimane dall'assunzione. ⁽⁵⁴⁾

L'analgesia prodotta dai bassi dosaggi di amitriptilina è dovuta all'aumento di concentrazione delle monoamine analgesiche nel SNC. ⁽⁵¹⁾

Guimarães et al. hanno evidenziato, inoltre, che i pazienti affetti da BMS presentano polimorfismi genetici nella regione promotore del gene SLC6A4, che codifica per il trasportatore della serotonina (5-HT), associato ad un aumento della produzione di interleuchina 1-beta, una citochina proinfiammatoria coinvolta nella modulazione del dolore. Ciò potrebbe spiegare la risposta farmacologica dei pazienti affetti da BMS agli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI). ⁽⁵⁵⁾

Nella tabella sottostante, si riportano i farmaci psicotropi, le loro dosi e i loro effetti principali nella gestione della BMS. ⁽⁵⁶⁾

Farmaco	Classe di appartenenza	Dose giornaliera	Effetti farmacologici	Effetti collaterali
Clonazepam	Benzodiazepine	1 compressa da 0,5 mg 5 gocce per uso topico	Effetto positivo sul bruciore	Nessuno
Paroxetina	SSRI	20-40 mg	Effetto positivo sul bruciore Migliora i sintomi depressivi e l'ansia	Disfunzioni sessuali +++ Aumento del peso corporeo +++ Disturbi gastrointestinali +++
Sertralina	SSRI	50-100 mg	Effetto positivo sul bruciore Migliora i sintomi depressivi e l'ansia Utile nei pazienti con problemi cardiocircolatori	Disfunzioni sessuali +++ Disturbi gastrointestinali ++
Citalopram	SSRI	20-60 mg	Effetto positivo sul bruciore Migliora i sintomi depressivi e l'ansia	Disfunzioni sessuali ++
Escitalopram	SSRI	10-30 mg	Effetto positivo sul bruciore Migliora i sintomi depressivi e l'ansia	Disfunzioni sessuali ++
Venlafaxina	SNRI	75-250 mg	Effetto più marcato degli SSRI sul dolore Migliora i sintomi depressivi e l'ansia	Disfunzioni sessuali ++ Diminuzione dell'appetito Da evitare nei pazienti con disturbi cardiocircolatori e con ipertrofia prostatica
Duloxetina	SNRI	60-100 mg	Effetto più marcato degli SSRI sul dolore Migliora i sintomi depressivi e l'ansia	Allucinazioni Cefalea Sonnolenza Da evitare in pazienti con disturbi epatici e renali
Mirtazapina	NaSSA	15-45 mg	Ansiolitico Migliora il sonno Utile in associazione con gli SSRI	Sedazione marcata Aumento dell'appetito Xerostomia
Trazodone	SARI	25-150 mg	Migliora il sonno Utile in associazione con gli SSRI	Sedazione marcata Cefalea Xerostomia
Pregabalin	Inibitori del GABA	75-300 mg	Effetto positivo sul dolore Ansiolitico	Edema Cefalea Vertigini

Figura 2: Principali farmaci antidepressivi somministrati nella BMS

CAPITOLO 3

3.1 Gestione e trattamento delle complicanze

La salute mentale è di fondamentale importanza, in quanto influenza il modo in cui lo stress viene gestito, le relazioni di un individuo con gli altri e le decisioni che vengono prese. Condiziona il modo in cui le persone guardano loro stesse e agli altri nella loro vita. Così come la salute fisica, la salute mentale è decisiva in ogni fase della vita.

Se si riscontra una deviazione dallo stato di benessere mentale, è essenziale cercare aiuto nei professionisti del settore, i quali, dopo aver attentamente ascoltato i problemi o le perplessità del paziente, si attiveranno nel realizzare un piano di trattamento adeguato.

Il concetto di qualità della vita (QoL) sta diventando un criterio sempre più importante nella valutazione degli esiti di trattamenti, nella valutazione del rapporto beneficio/carico di farmaci assunti e nello stato di salute generale.

I risultati empirici di vari studi indicano che i disturbi d'ansia e la depressione maggiore compromettono negativamente la qualità della vita.

Tuttavia, il trattamento con antidepressivi può migliorare sia i sintomi di ansia che di depressione. ⁽⁵⁷⁾

Lo studio del 2019 di Dzevlan et al. è stato concepito come uno studio clinico, multicentrico, prospettico, di coorte che ha coinvolto 682 pazienti di entrambi i sessi con diagnosi di depressione e/o disturbo d'ansia osservati nel periodo di 9 mesi. Lo scopo era valutare il miglioramento della qualità della vita, la tollerabilità della terapia e la compliance nei pazienti trattati con antidepressivi.

I pazienti sono stati divisi in tre gruppi in base alla patologia: disturbo depressivo, ansioso e misto e sono stati somministrati paroxetina ed escitalopram, entrambi farmaci appartenenti alla classe SSRI. Per la valutazione della qualità della vita, sono state utilizzate la scala del sonno MOS (Medical Outcomes Study) e la scala Q-LES-Q-SF (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire-Short Form).

I pazienti, osservati sei volte nel corso dello studio, hanno riportato miglioramenti significativi in tutti i parametri registrati. ⁽⁵⁷⁾

La prescrizione di antidepressivi è elevata: sia in Europa che negli Stati Uniti dal 6% al 10% della popolazione è stata trattata con questi farmaci. ⁽⁵⁸⁾

Tuttavia, la maggior parte di questi possono causare effetti avversi a livello sistemico o locale, probabile conseguenza del meccanismo d'azione del farmaco ma anche della non compliance da parte del paziente. ⁽⁵⁹⁾

In presenza di effetti collaterali a livello del cavo orale, è importante che il paziente riferisca il suo disagio all'igienista dentale, professionista sanitario che si occupa della prevenzione di patologie oro dentali, e all'odontoiatra, che valuteranno la situazione e proporranno dei rimedi per alleviare i sintomi.

- **Alterazioni delle ghiandole salivari**

Si è visto che, all'assunzione di antidepressivi, principalmente si riscontra la secchezza delle fauci dovuta all'iposalivazione. Negli ultimi anni sono state proposte diverse strategie di trattamento per la gestione della xerostomia e tutte mirano a ridurre i sintomi dei pazienti e/o aumentare il flusso salivare. Appena il paziente riferisce di riscontrare i sintomi è importante suggerirgli di idratarsi correttamente, di aumentare l'umidità nel cavo orale durante la notte e di evitare dentifrici irritanti e cibi duri.

I farmaci utilizzabili includono lubrificanti per mucose, stimolanti e sostituti salivari. Un farmaco stimolante del flusso salivare è la pilocarpina che agisce stimolando l'ANS parasimpatico. Uno studio di Vivino et al. ha valutato la somministrazione di pilocarpina a 373 pazienti con la sindrome di Sjögren, malattia immunologica caratterizzata da secchezza orale ed oculare. Gruppi di pazienti, in modo casuale, hanno ricevuto dosi di farmaco da 2.5 mg, 5 mg e tavolette placebo, 4 volte al giorno per 12 settimane. Dopo questo periodo di tempo, si è notato che la somministrazione di compresse di pilocarpina 5 mg è stata ben tollerata e ha prodotto un miglioramento significativo nei sintomi di secchezza orale e oculare.

(60)

Questo farmaco è stato utilizzato perché stimola i recettori colinergici, tra cui il recettore muscarinico M3 presente nelle ghiandole salivari, con conseguente espulsione del contenuto salivare immagazzinato. All'uso di farmaci colinergici, quindi, è stato osservato un aumento della produzione e del rilascio di saliva.

Anche la cevimelina, farmaco parasimpaticomimetico e antagonista muscarinico, viene utilizzata per stimolare la salivazione, presa 30 mg 3 volte al giorno per 3 mesi. ⁽⁶⁰⁾

Gli agenti topici intraorali sono tra i trattamenti raccomandati più comuni per la gestione della xerostomia. La letteratura ha descritto l'acido malico e l'acido citrico come stimolanti salivari, sebbene siano stati inizialmente rifiutati a causa del loro effetto demineralizzante sullo smalto dentale. ⁽⁶¹⁾

L'acido malico agisce come stimolante gustativo dal sapore aspro. Il suo meccanismo d'azione è legato alla dissociazione di ioni H⁺ dell'acido nell'acqua, la quale diventa ioni idronio (H₃O⁺); Questa azione genera una stimolazione della secrezione salivare al fine di diluire la concentrazione di acidi nel cavo orale. Tuttavia, recenti ricerche hanno riportato una diminuzione del potenziale demineralizzante dell'acido malico, se utilizzato ad una concentrazione adeguata (4,7%), combinato inoltre con fluoruri e xilitolo. ⁽⁶²⁾

In aggiunta, anche le gomme da masticare e le caramelle senza zucchero disponibili in commercio possono anche essere utilizzate per stimolare la produzione del flusso salivare. In particolare, è stato dimostrato che i chewing-gum, oltre ad aumentare la secrezione di saliva, diminuiscono l'attrito della mucosa orale.

I sostituti della saliva, invece, mirano ad aumentare la viscosità e imitare la saliva naturale senza alterare il flusso salivare. Questi agenti contengono minerali (ioni fluoruro, calcio e fosfato), carbossimetilcellulosa o idrossietilcellulosa, agenti aromatizzanti e conservanti (come il propile o il metilparaben).

Altri rimedi proposti dalla letteratura includono compresse mucoadesive a base di lipidi o spray di mucina: le pastiglie contenenti mucina hanno fornito benefici per il trattamento dell'iposalivazione rispetto a un placebo; Tuttavia la loro efficacia nella la gestione della xerostomia rimane controversa. ⁽⁶³⁾

Altri agenti topici come dentifrici, collutori, spray per la bocca e gel contenenti olio d'oliva, betaina (dalle proprietà idratanti e lenitive) e xilitolo possono essere efficaci nel migliorare la xerostomia secondaria all'uso di farmaci. ⁽⁶⁴⁾

Ulteriori rimedi hanno mostrato effetti positivi nella gestione della xerostomia, tra cui l'elettrostimolazione intraorale, per aumentare il flusso salivare, e l'agopuntura. Sono tuttavia necessari ulteriori studi più ampi per confermare questi risultati.

Infine, un trattamento alternativo include la riduzione del dosaggio del farmaco assunto o la totale sostituzione di questo, con farmaci con meno xerogenici.

Studi hanno, infatti, dimostrato che la xerostomia è diventata più gestibile in pazienti a cui è stato sostituito o ridotta la dose del farmaco. ⁽⁶⁴⁾

Per quanto riguarda il ruolo dell'igienista dentale, questo deve ben conoscere le cause della xerostomia e individuare la sintomatologia attraverso un colloquio con il paziente, finalizzato a raccogliere l'anamnesi medica e farmacologica.

Le sedute di igiene orale professionale dovrebbero essere fatte ogni 4-6 mesi, in base alla gravità dei sintomi del paziente. Si dovrebbe istruire il paziente sulla corretta igiene orale domiciliare, consigliando spazzolini con setole morbide, spronando l'utilizzo di filo interdentale e scovolino, e suggerendo dentifrici fluorati non abrasivi e non aggressivi per le mucose orali. Bisogna, inoltre, informare il

paziente di evitare l'assunzione di cibi acidi, piccanti o salati e bevande zuccherate, che aumentano il rischio di carie. ⁽⁶⁵⁾

- **Alterazioni del metabolismo osseo**

L'uso di farmaci antidepressivi che agiscono sul sistema serotoninergico è stato collegato a impatti dannosi sulla densità minerale ossea (BMD) e all'osteoporosi. I recettori della serotonina si trovano sui principali tipi di cellule ossee (osteoblasti, osteociti e osteoclasti), indicando un ruolo importante del sistema neuroendocrino nell'osso. Studi osservazionali indicano che vi è una relazione complessa tra depressione, antidepressivi e fratture. Il rischio di frattura risulta aumentato, in relazione alla diminuzione della BMD e all'aumento delle cadute. Anche fattori comportamentali come fumo e alimentazione, ne aumentano il rischio.

Alcuni antidepressivi sono stati collegati a una diminuzione della BMD (SSRI) e ad un aumento del rischio di fratture (SSRI e antidepressivi triciclici), fino a due volte superiori rispetto ai non utilizzatori e può essere dovuto all'affinità di questi farmaci al sistema di trasporto della serotonina. ⁽⁶⁶⁾

La diagnosi va emessa dal medico dopo un'attenta osservazione di una serie di fattori come un'anamnesi dettagliata e un esame obiettivo, dopo la valutazione dei valori di calcio, fosfato, fosfatasi alcalina, γ -GT (γ -glutammato transferasi), creatinina, TSH (ormone stimolante la tiroide), testosterone, vitamina D 25-OH e ormone paratiroideo e dopo radiografie.

Nei pazienti che considerano il trattamento con SSRI e che hanno altri fattori di rischio per l'osteoporosi o fratture potrebbe essere necessaria la misurazione

DXA, cioè la densiometria ossea. L'OMS ha definito i valori della DXA (T- score) e sulla base di questi si può riscontrare una massa ossea ridotta (osteopenia) o una vera e propria osteoporosi:

- Valore normale: T-score maggiore di -1
- Osteopenia: valori compresi fra -1 e -2,5
- Osteoporosi: T-score inferiore a -2,5
- Osteoporosi grave: T-score inferiore a -2,5 e almeno una frattura da fragilità

Le decisioni terapeutiche devono essere personalizzate sulla base di osteopenia, osteoporosi o rischi di fratture maggiori del 3% per l'anca e maggiori del 20% per fratture maggiori.

Tuttavia, non ci sono linee guida pubblicate sulla prevenzione o il trattamento della perdita ossea indotta da SSRI.

I medici dovrebbero garantire un'adeguata integrazione di calcio e vitamina D alla dieta, utili alla diminuzione del riassorbimento osseo e alla rimineralizzazione dell'osteoides. Ai pazienti dovrebbe essere consigliata, inoltre, la cessazione del fumo e la diminuzione dell'assunzione di bevande alcoliche. Va spronata l'esposizione al sole nel corso della giornata e la pratica di attività fisica.

Al momento, non esiste letteratura a supporto dell'uso di bifosfonati per prevenire il rischio di frattura da SSRI. ⁽⁶⁷⁾

- **Bruxismo**

Un'altra possibile complicanza, sviluppatasi come reazione avversa alla terapia antidepressiva, è il bruxismo. Questo può comparire entro 2–3 settimane dall'inizio della terapia farmacologica. Questo fenomeno può essere osservato in una varietà di antidepressivi serotoninergici, ma può essere maggiormente associato all'assunzione di duloxetina, paroxetina o venlafaxina.

La risoluzione dei sintomi può essere ottenuta mediante:

- L'aggiunta di agonisti parziali del recettore della serotonina 1A (5HT1A), quali buspirone e tandospirone;
- La riduzione della dose o interruzione del medicinale;
- L'aggiunta di altri agenti farmacologici, inclusi antidepressivi triciclici (amitriptilina), antipsicotici (aripirazolo, clorpromazina), inibitori della ricaptazione della noradrenalina-dopamina (bupropione) e inibitori della ricaptazione (trazodone);

I sintomi possono anche risolversi nel tempo senza intervento farmacologico. ⁽⁴⁸⁾

Secondo vari studi, diversi casi hanno riportato un successo nell'alleviare i sintomi con l'aggiunta di buspirone. Il buspirone è un agonista parziale dei recettori della serotonina 1A (5HT1A) sia presinaptici che postsinaptici in vari siti, tra cui l'amigdala, la corteccia prefrontale, il talamo. È comunemente utilizzato come ansiolitico generalizzato, ma può anche essere usato per aumentare l'effetto degli SSRI o SNRI, combinando il suo agonismo parziale 5HT1A con l'inibizione del trasportatore della serotonina ottenuta dai SSRI o SNRI.

Si ritiene inoltre che il buspirone possa funzionare tramite meccanismi adattivi neuronali e recettoriali, invece che occupando acutamente il recettore, il che può

spiegare la latenza osservata da 2 a 3 settimane nell'alleviare il bruxismo associato agli antidepressivi serotoninergici.

Dunque, l'aggiunta di buspirone 5-10 mg alla terapia fino a 3 volte al giorno può essere un'efficace opzione di prima linea per alleviare il bruxismo, in particolare nei pazienti che potrebbero non tollerare la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento farmacologico.

Anche l'aripirazolo, psicofarmaco neurolettico, è un agonista parziale 5HT1A e può funzionare attraverso un meccanismo simile per alleviare il bruxismo associato agli antidepressivi.

Una linea d'azione ragionevole, se dovesse essere necessaria, può essere la riduzione della dose o l'interruzione del farmaco antidepressivo oppure l'utilizzo di un bite, creato in uno studio odontoiatrico, dopo aver preso un'adeguata impronta delle arcate dentarie. Il bite è un dispositivo in resina che copre le superfici occlusali dei denti superiori o inferiori. In un paziente che soffre di bruxismo si utilizza una placca per l'arcata superiore, che permette di rilassare i muscoli mandibolare e di non frizionare i denti. Inoltre, mantiene un corretto spazio occlusale e permette di scaricare la forza esercitata dai muscoli sulla placca e non direttamente sui denti, e preserva lo stato di quest'ultimi, non aggravandone l'usura dovuta a sfregamento. ⁽⁶⁸⁾

Infine, nei pazienti che non presentano sintomi gravi e che sono altrimenti soddisfatti degli effetti antidepressivi, può essere preso in considerazione un semplice monitoraggio per la risoluzione spontanea dei sintomi. ⁽⁴⁸⁾

CONCLUSIONE

Alla luce di quanto esposto, si evince che l'utilizzo di farmaci antidepressivi può portare ad una serie di reazioni a livello del cavo orale.

Principalmente si riscontrano secchezza delle fauci, conseguenza dell'iposalivazione, il che porta ad ulteriori problematiche quali demineralizzazione e carie, infezioni orali batteriche e fungine, disgeusia e aumento dell'accumulo di placca dentale; alterazioni del metabolismo osseo, dato da uno squilibrio tra osteoblasti e osteoclasti, cellule che rispettivamente hanno la funzione di creare e distruggere matrice ossea, che può portare a complicanze a livello di integrazione degli impianti dentali; c'è, inoltre, la possibilità di riscontrare una contrazione involontaria dei muscoli masticatori, che dà dolore e usura dei denti. In questo elaborato, inoltre, vengono presentati i trattamenti riscontrati nella letteratura per alleviare e/o eliminare i sintomi.

L'obiettivo di questa tesi non è di sminuire o esaltare l'utilizzo di farmaci antidepressivi, bensì di portare alla luce quelli che sono i principali effetti riscontrati a livello del cavo orale. L'utilizzo di farmaci psicotropi in pazienti con problematiche mentali è fondamentale per il benessere dell'individuo, in quanto non curare un disturbo dell'umore può compromettere la vita lavorativa, sociale e affettiva. Bisogna, tuttavia, considerare che ogni individuo può presentare reazioni diverse ai farmaci, ed è compito di un medico specializzato valutare se proseguire una terapia con antidepressivi, o altre opzioni al fine di preservare uno stato di salute nel paziente.

BIBLIOGRAFIA

1- W.H.O. Depression. A Global Crisis. October 10, 2012, World Mental Health Day.

2- Istat, National Institute of Statistics, 2018, Mental Health At Various Stages of Life.

3- Mitchell J, Trangle M, Degnan B, Gabert T, Haight B, Kessler D et al. Institute for Clinical Systems Improvement. September 2012, Adult Depression in Primary Care.

4- University of Michigan Health System (UMHS). August 2011. Depression.

5- Rice F, Harold G, Thapar A. The genetic aetiology of childhood depression: a review. *J Child Psychol Psychiatry*. 2002 Jan;43(1):65-79. doi: 10.1111/1469-7610.00004.

6- Bonde JP. Psychosocial factors at work and risk of depression: a systematic review of the epidemiological evidence. *Occup Environ Med*. 2008 Jul;65(7):438-45. doi: 10.1136/oem.2007.038430

7- Vashist and Schneider, 2014 Depression: An Insight and Need for Personalized Psychological Stress Monitoring and Management; *Journal of Basic & Applied Sciences*, 2014, 10, 177-182

8- Ambrosino SV. Depressive reactions associated with reserpine. *N Y State J Med*. 1974 May;74(5):860-4. PMID: 4598160.

- 9- Charney DS. Monoamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 14:11-4. PMID: 9818625.
- 10- N Brunello, Mood stabilizers: protecting the mood...protecting the brain, *Journal of Affective Disorders*, Volume 79, Supplement, 2004, Pages 15-20,
- 11- Krishnan V, Nestler EJ. The molecular neurobiology of depression. *Nature*. 2008 Oct 16;455(7215):894-902. doi: 10.1038/nature07455. PMID: 18923511;
- 12- Tatsumi M, Groshan K, Blakely RD, Richelson E. Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. *Eur J Pharmacol* 1997;340(2-3):249-58
- 13- Prisco et Al; 2016. Drug safety warnings in psychiatry: adverse drug reactions' signaling from 2002 to 2014
- 14 - Jan Lindhe, 1997, *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*.
- 15- Marks SC Jr, Schroeder HE. Tooth eruption: theories and facts. *Anat Rec*. 1996 Jun;245(2):374-93. doi: 10.1002/(SICI)1097-0185(199606)245:2<374::AID-AR183.0.CO;2 -M. PMID: 8769674.
- 16- Bosshardt DD, Selvig KA. Dental cementum: the dynamic tissue covering of the root. *Periodontol* 2000. 1997 Feb;13:41-75. doi: 10.1111/j.1600-0757.1997.tb00095.x. PMID: 9567923.

- 17- Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent.* 2001 Feb;85(2):162-9. doi: 10.1067/mpr.2001.113778. PMID: 11208206
- 18- Nunes LA, Mussavira S, Bindhu OS. Clinical and diagnostic utility of saliva as a non-invasive diagnostic fluid: a systematic review. *Biochem Med (agreb).* 2015 Jun 5;25(2):177-92. doi: 10.11613/BM.2015.018.
- 19- Chiappin S, Antonelli G, Gatti R, De Palo EF. Saliva specimen: a new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. *Clin Chim Acta.* 2007 Aug;383(1-2):30-40. doi: 10.1016/j.cca.2007.04.011.
- 20-Rundegren J, van Dijken J, Mörnstad H, von Knorring L. Oral conditions in patients receiving long-term treatment with cyclic antidepressant drugs. *Swed Dent J.* 1985;9(2):55-64. PMID: 3925584.
- 21- Christensen, L., & Somers, S. (1996). Comparison of nutrient intake among depressed and nondepressed individuals. *International Journal of Eating Disorders*, 20(1), 105–109. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-108X\(199607\)20:1<105::AID-EAT123.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-108X(199607)20:1<105::AID-EAT123.0.CO;2-3)
- 22- Anttila SS, Knuutila ML, Sakki TK. Depressive symptoms favor abundant growth of salivary lactobacilli. *Psychosom Med.* 1999 Jul-Aug;61(4):508-12. doi: 10.1097/00006842-199907000-00015. PMID: 10443759.

23- Lee JM, Garon E, Wong DT. Salivary diagnostics. *Orthod Craniofac Res*. 2009 Aug;12(3):206-11. doi: 10.1111/j.1601-6343.2009.01454.x.

24- Sreebny LM, Schwartz SS. A reference guide to drugs and dry mouth--2nd edition. *Gerodontology*. 1997 Jul;14(1):33-47. doi: 10.1111/j.1741-2358.1997.00033.x.

25- Bardow A, Nyvad B, Nauntofte B. Relationships between medication intake, complaints of dry mouth, salivary flow rate and composition, and the rate of tooth demineralization in situ. *Arch Oral Biol*. 2001 May;46(5):413-23. doi: 10.1016/s0003-9969(01)00003-6.

26- Friedlander AH, Mahler ME. Major depressive disorder. Psychopathology, medical management and dental implications. *J Am Dent Assoc*. 2001 May;132(5):629-38. doi: 10.14219/jada.archive.2001.0240.

27- Brown ES, Hong SC. Antidepressant-induced bruxism successfully treated with gabapentin. *J Am Dent Assoc*. 1999 Oct;130(10):1467-9. doi: 10.14219/jada.archive.1999.0057. PMID: 10570590.

28- Edgar WM. Saliva: its secretion, composition and functions. *Br Dent J*. 1992 Apr 25;172(8):305-12. doi: 10.1038/sj.bdj.4807861. PMID: 1591115.

29- Delli K, Spijkervet FK, Kroese FG, Bootsma H, Vissink A. Xerostomia. Monogr Oral Sci. 2014;24:109-25. doi: 10.1159/000358792. Epub 2014 May 23. PMID: 24862599.

30- Jane C. Atkinson, D.D.S.; Bruce J. Baum, Salivary Enhancement: Current Status and Future Therapies; October 2001; Journal of Dental Education

31- Schubert MM, Izutsu KT. Iatrogenic causes of salivary gland dysfunction. J Dent Res. 1987 Feb;66 Spec No:680-8. doi: 10.1177/00220345870660S213. PMID: 3305644.

32- Guggenheimer J, Moore PA. Xerostomia: etiology, recognition and treatment. J Am Dent Assoc. 2003 Jan;134(1):61-9; quiz 118-9. doi: 10.14219/jada.archive.2003.0018. PMID: 12555958.

33- Smith RG, Burtner AP. Oral side-effects of the most frequently prescribed drugs. Spec Care Dentist. 1994 May-Jun;14(3):96-102. doi: 10.1111/j.1754-4505.1994.tb01112.x.

34- Su N, Marek CL, Ching V, Grushka M. Caries prevention for patients with dry mouth. J Can Dent Assoc. 2011;77:b85. PMID: 21774875.

- 35- Eliasson L, Carlén A, Almsthl A, Wikström M, Lingström P. Dental plaque pH and micro-organisms during hyposalivation. *J Dent Res*. 2006 Apr;85(4):334-8. doi: 10.1177/154405910608500410. PMID: 16567554.
- 36- Ergun S, Cekici A, Topcuoglu N, Migliari DA, Kleki G, Tanyeri H, Isik G. Oral status and *Candida* colonization in patients with Sjögren's Syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010 Mar 1;15(2):e310-5. doi: 10.4317/medoral.15.e310. PMID: 20190674.
- 37- Nadig SD, Ashwathappa DT, Manjunath M, Krishna S, Annaji AG, Shivaprakash PK. A relationship between salivary flow rates and *Candida* counts in patients with xerostomia. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2017 May-Aug;21(2):316. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP23116. PMID: 28932047; PMCID: PMC5596688.
- 38- Sasano T, Satoh-Kuriwada S, Shoji N, Sekine-Hayakawa Y, Kawai M, Uneyama H. Application of umami taste stimulation to remedy hypogeusia based on reflex salivation. *Biol Pharm Bull*. 2010;33(11):1791-5. doi: 10.1248/bpb.33.1791. PMID: 21048301.
- 39- Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993 Jun;94(6):646-50. doi: 10.1016/0002-9343(93)90218-e. PMID: 8506892.

40- Cizza G, Primma S, Csako G. Depression as a risk factor for osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab.* 2009 Oct;20(8):367-73. doi: 10.1016/j.tem.2009.05.003. Epub 2009 Sep 9. PMID: 19747841; PMCID: PMC2764354.

41- Tsapakis EM, Gamie , Tran GT, Adshead S, Lampard A, Mantalaris A, Tsiridis E. The adverse skeletal effects of selective serotonin reuptake inhibitors. *Eur Psychiatry.* 2012 Apr;27(3):156-69. doi: 10.1016/j.eurpsy.2010.10.006. Epub 2011 Feb 3. PMID: 21295451.

42- Wu Q, Bencaz AF, Hentz JG, Crowell MD. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Osteoporos Int.* 2012 Jan;23(1):365-75. doi: 10.1007/s00198-011-1778-8. Epub 2011 Sep 9. PMID: 21904950.

43- Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, Yaffe K, Haney EM, Bliziotes MM, Ensrud KE. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *Arch Intern Med.* 2007 Jun 25;167(12):1240-5. doi: 10.1001/archinte.167.12.1240. PMID: 17592096.

44- Battaglini R, Fu J, Spte U, Ersoy U, Joe M, Sedaghat L, Stashenko P. Serotonin regulates osteoclast differentiation through its transporter. *J Bone Miner Res.* 2004 Sep;19(9):1420-31. doi: 10.1359/JBMR.040606. Epub 2004 Jun 21. PMID: 15312242.

45- Greenstein G, Cavallaro J, Romanos G, Tarnow D. Clinical recommendations for avoiding and managing surgical complications associated with implant dentistry: a review. *J Periodontol.* 2008 Aug;79(8):1317-29. doi: 10.1902/jop.2008.070067. PMID: 18672980.

46- Wu X, Al-Abedalla K, Rastikerdar E, Abi Nader S. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of osseointegrated implant failure: a cohort study. *J Dent Res.* 2014 Nov;93(11):1054-61. doi: 10.1177/0022034514549378. Epub 2014 Sep 3. PMID: 25186831; PMCID: PMC4212463.

47- Lavigne GJ, Khoury S, Abe S, Yamaguchi T, Raphael K. Bruxism physiology and pathology: an overview for clinicians. *J Oral Rehabil.* 2008 Jul;35(7):476-94. doi: 10.1111/j.1365-2842.2008.01881.x. PMID: 18557915.

48- Garrett AR, Hawley JS. SSRI-associated bruxism: A systematic review of published case reports. *Neurol Clin Pract.* 2018 Apr;8(2):135-141. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000433. PMID: 29708207; PMCID: PMC5914744.

49- Feu D, Catharino F, Quintão CC, Almeida MA. A systematic review of etiological and risk factors associated with bruxism. *J Orthod.* 2013 Jun;40(2):163-71. doi: 10.1179/1465313312Y.0000000021. PMID: 23794697.

50- Melo G, Dutra KL, Rodrigues Filho R, Ortega AOL, Porporatti AL. Association between psychotropic medications and presence of sleep bruxism: A systematic review. *J Oral Rehabil.* 2018 Jul;45(7):545-554. doi: 10.1111/joor.12633. Epub 2018 May 3. PMID: 29663484.

51- De Souza IF, Marmora BC, Rados PV, Visioli F. Treatment modalities for burning mouth syndrome: a systematic review. *Clin Oral Investig.* 2018 Jun;22(5):1893-1905. doi: 10.1007/s00784-018-2454-6. Epub 2018 Apr 25. Erratum in: *Clin Oral Investig.* 2019 Jul 30;; PMID: 29696421.

52- Forssell H, Jskelinen S, Tenovuo O, Hinkka S. Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain.* 2002 Sep;99(1-2):41-7. doi: 10.1016/s0304-3959(02)00052-0. PMID: 12237182.

53- Lauria G, Majorana A, Borgna M, Lombardi R, Penza P, Padovani A, Sapelli P. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain.* 2005 Jun;115(3):332-7. doi: 10.1016/j.pain.2005.03.028. PMID: 15911160.

54- Sharav Y, Singer E, Schmidt E, Dionne RA, Dubner R. The analgesic effect of amitriptyline on chronic facial pain. *Pain.* 1987 Nov;31(2):199-209. doi: 10.1016/0304-3959(87)90036-4. PMID: 3431880.

55- Guimarães AL, de S AR, Victoria JM, de Ftima Correia -Silva J. Interleukin-1beta and serotonin transporter gene polymorphisms in burning mouth syndrome

patients. *J Pain*. 2006 Sep;7(9):654-8. doi: 10.1016/j.jpain.2006.02.011. PMID: 16942951.

56- D. Adamo, M.D. Mignogna, A. Sardella, M. Tarce. I dolori facciali cronici: sindrome della bocca che brucia (BMS) e dolore facciale idiopatico persistente (plfp), 2013.

57- Dzevlan A, Redzepagic R, Hadzisalihovic M, et al. Quality of Life Assessment in Antidepressant Treatment of Patients with Depression and/or Anxiety Disorder. *Materia socio-medica*. 2019;31(1):14-18.

58- Wouters H, Van Dijk L, Van Geffen EC, Gardarsdottir H. Primary-care patients' trade-off preferences with regard to antidepressants. *Psychol Med*. 2014 Aug;44(11):2301-8. doi: 10.1017/S0033291713003103. Epub 2014 Jan 7. PMID: 24398071.

59- Demyttenaere K, Enzlin P, Dewé W, Boulanger B, De Bie J, De Troyer W, Mesters P. Compliance with antidepressants in a primary care setting, 1: Beyond lack of efficacy and adverse events. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 22:30-3. PMID: 11599645.

60- Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan . Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren syndrome: a randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. P92-01 Study Group. *Arch Intern*

Med. 1999 Jan 25;159(2):174-81. doi: 10.1001/archinte.159.2.174. PMID: 9927101.

61- Gmez -Moreno G, Guardia J, Aguilar-Salvatierra A. Effectiveness of malic acid 1% in patients with xerostomia induced by antihypertensive drugs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013 Jan 1;18(1):e49-55. doi: 10.4317/medoral.18206. PMID: 22926481; PMCID: PMC3548619.

62- Gmez -Moreno G, Aguilar-Salvatierra A. The efficacy of a topical sialogogue spray containing 1% malic acid in patients with antidepressant-induced dry mouth: a double-blind, randomized clinical trial. 2013 Feb;30(2):137-42. doi: 10.1002/da.22017. Epub 2012 Nov 1. PMID: 23124914.

63- Sweeney MP, Bagg J, Baxter WP, Aitchison TC. Clinical trial of a mucin-containing oral spray for treatment of xerostomia in hospice patients. *Palliat Med*. 1997 May;11(3):225-32. doi: 10.1177/026921639701100307. PMID: 9205656.

64- Villa A, Connell CL, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Ther Clin Risk Manag*. 2014 Dec 22;11:45-51. doi: 10.2147/TCRM.S76282. PMID: 25653532; PMCID: PMC4278738.

65- Alessandra Lissoni, Elisabetta Polizzi, Silvio Abati, 30 Novembre 2017, *Rivista Italiana Igiene Dentale*.

66- Rizzoli R, Cooper C, Reginster JY, et al. Antidepressant medications and osteoporosis. *Bone*. 2012;51(3):606-613. doi:10.1016/j.bone.2012.05.018

67- Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014;6(5):185-202. doi:10.1177/1759720X14546350

68- Boushell LW. Bite guard. *J Esthet Restor Dent*. 2009;21(4):285-7. doi:10.1111/j.1708-8240.2009.00276.x. PMID: 19689729.

SITOGRAFIA

Padovani A., *Sindrome della bocca urente*, <https://focusonbrain.com/la-rivista/numero-2/scienze-integrate/sindrome-della-bocca-urente/>, 2017.

Il dentista moderno, *Associazione tra flusso salivare e rischio di candidosi*, <https://www.ildentistamoderno.com/associazione-tra-flusso-salivare-e-rischio-di-candidosi/>, 2018.

Figini L, *Quanto e perché falliscono gli impianti in fase precoce prima della protesizzazione*, <http://www.odontoiatria33.it/implantologia/12635/quanto-e-perche-falliscono-gli-impianti-in-fase-precoce-prima-della-protesizzazione.html>, 2016

Figini L., *L'assunzione di psicofarmaci può favorire il bruxismo notturno?*
<http://www.odontoiatria33.it/patologia-orale/16529/l-assunzione-di-psicofarmaci-puo-favorire-il-bruxismo-notturno.html>, 2018.

Mercuri A., *Farmaci antidepressivi*,
<https://www.angelomercuri.it/patologie/disturbi-dellumore/farmaci-antidepressivi/>
2018.