



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
Facoltà di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in:
IGIENE DENTALE

Tesi di Laurea:

**Collutori “naturali”:
quali approcci terapeutici?**

Candidato:
Jonathan Storoni

Relatore: Chiar.ma
Prof.ssa Scilla Sparabombe

Anno Accademico 2019-2020

Sommario

Introduzione	3
Capitolo 1 – Collutori tradizionali (con clorexidina), stato dell’arte.....	4
Capitolo 2 – Principi attivi naturali	10
L’aloe vera.....	10
Il tea tree oil	11
Triphala	12
AGE (aged garlic extract o estratti d’aglio invecchiato)	12
Curcumina.....	13
Tè verde	14
Capitolo 3 – Efficacia e approcci terapeutici dei collutori “naturali”	16
Aloe vera.....	16
Tea tree oil.....	18
Triphala	20
Curcumina.....	21
Capitolo 4 - Conclusioni	23
Bibliografia e sitografia:.....	28

Introduzione

Le proprietà terapeutiche di molte piante, funghi o licheni sono tradizionalmente note agli uomini che, frequentemente, le hanno utilizzate come "erbe curative". Tuttavia, le tecniche della moderna medicina hanno permesso di individuare i medicinali fitoterapici veri e propri, distinti dai prodotti di erboristeria e dalle erbe semplici. I medicinali fitoterapici (in questo caso i collutori) sono tutti quei medicinali il cui principio attivo è una sostanza vegetale. Un collutorio naturale, pertanto, differisce da un collutorio tradizionale chimico per l'origine del principio attivo (Fitoterapici, Ministero della Salute, 2018).

Vale la pena approfondire questo tema dato che il *gold standard* dei collutori tradizionali, la clorexidina, ha diversi effetti collaterali, come pigmentazioni dello smalto, alterazioni del gusto, ecc. Al contrario, nei collutori naturali raramente si manifestano effetti collaterali.

Capitolo 1 – Collutori tradizionali (con clorexidina), stato dell'arte

La molecola di clorexidina (CHX) è composta da due strutture simmetriche con 4 anelli di clorofenile e 2 gruppi biguanide collegati da un ponte centrale di esametilene. Si tratta di una molecola cationica con formula chimica $C_{22}H_{30}Cl_2N_{10}$, ed è un forte alcalino praticamente insolubile in acqua, perciò il composto maggiormente utilizzato nelle formulazioni disinfettanti è la clorexidina gluconato. Essa è quasi incolore (o giallo sbiadito), ed è molto solubile in acqua. La sua formula chimica è $C_{34}H_{54}Cl_2N_{10}O_{14}$.

L'effetto antimicrobico della clorexidina è dose dipendente, a basse concentrazioni (0.02-0.06%) ha attività batteriostatica, mentre ad alte concentrazioni (>0.12%) agisce come battericida. CHX lega aspecificamente le membrane fosfolipidiche caricate negativamente dei batteri. A basse concentrazioni CHX causa il cambiamento del bilanciamento osmotico delle cellule batteriche. Questo porta al rilascio di potassio, fosforo ed altre molecole a basso peso. Questo processo, che ha luogo in un ambiente a concentrazione sub-letale di clorexidina, porta ad una perdita di almeno il 50% degli ioni potassio; ciò può essere reversibile, a condizione di rimuovere il composto. Ad alte concentrazioni CHX causa la morte delle cellule per citolisi; ciò porta al rilascio dei principali componenti intracellulari inclusi i nucleotidi, al

cambiamento della struttura proteica cellulare ed alla precipitazione delle proteine citoplasmatiche.

La clorexidina ha un ampio spettro di attività antibatterica. La sua attività battericida è più efficace contro i batteri Gram-positivi e più debole contro quelli Gram-negativi. Essa è anche attiva contro virus e funghi. Non è letale nei confronti dei batteri acido-resistenti. Non è sporicida, tuttavia può esserlo alle alte temperature. È stata osservata una correlazione tra la sensibilità dei microrganismi agli antibiotici e la suscettibilità alla clorexidina. La resistenza di batteri Gram-negativi ad antibiotici come ciprofloxacina, imipenem, cefotaxima, ceftaxidima, aztreonam e gentamicina è collegabile all'aumento di resistenza alla clorexidina. CHX ha effetto anche contro dermatofiti e lieviti, e sotto la sua azione vengono rapidamente inattivati anche virus lipofili (ad esempio herpes simplex virus, HIV, influenza virus, citomegalovirus). La clorexidina come gli altri antisettici non ha un'attività virucida significativa contro i virus piccoli non ricoperti da envelope (enterovirus, poliovirus, papillomavirus) (Karpiński TM et al, 2015; Jones CG, 1997; Moshrefi A, 2002).

Diversi report descrivono l'effetto citotossico della clorexidina nei confronti dei fibroblasti delle cellule gengivali umane, del legamento parodontale e dell'osso alveolare, che è tempo e dose dipendente. CHX inoltre induce cambiamenti a livello dell'ATP cellulare.

L'utilizzo maggiore della clorexidina si ha nell'odontoiatria, dove essa è disponibile sotto forma di collutori (0.06-0.2%), gel (0.12-1%) e vernici dentali (1%, 10%, 40%). Può essere utilizzata anche per la produzione di dentifrici e fili interdentali. Usando collutori con concentrazioni di clorexidina tra lo 0.12 e lo 0.2% si sono viste riduzioni significative dell'infiammazione gengivale e dell'indice di placca. I collutori con clorexidina hanno perciò un effetto significativo nell'inibizione dell'accumulo di placca e nel controllo della gengivite, mentre le vernici con clorexidina hanno effetti benefici sulla gengivite, nella riduzione dell'accumulo di placca, nei livelli di sanguinamento e nell'indice gengivale. Studi hanno dimostrato che, usando un collutorio con lo 0.12% di CHX per il risciacquo pre-operatorio e per 7 giorni dopo l'intervento, si hanno significative rilevanze cliniche nella prevenzione delle osteiti alveolari dovute all'estrazione chirurgica dei terzi molari inferiori (Supranoto et al, 2015). La clorexidina è inoltre usata nella prevenzione della carie dentale, dato che ha un effetto inibente sulla formazione della placca dentale e agisce contro differenti specie di *Streptococcus*, incluso *S. mutans* (il maggior agente eziologico della carie dentale). CHX può avere anche un impatto nel trattamento dell'alitosi, riducendo i livelli di batteri anaerobi collegati ad essa.

La clorexidina è considerata come un medicinale valido ed efficace in odontoiatria, ma se usato per lunghi periodi (sostanzialmente più di due settimane) per i trattamenti dentali

può causare abbastanza frequentemente pigmentazioni dentali, della lingua e dei materiali compositivi riempitivi o vetroionomerici (Karpiński TM et al, 2015).

Per quanto riguarda i collutori, la clorexidina esiste in 3 principali formulazioni: 0.06%, 0.12% e 0.2%. Esiste anche in commercio la formulazione 0.09% della Curaprox, in combinazione ai bioflavonoidi delle arance amare per aumentare l'efficacia antibatterica e dell'acido ialuronico per accelerare la guarigione dei tessuti. Studi dimostrano che, in relazione al contenimento dell'indice di placca, la formulazione con 0.2% è significativamente migliore rispetto alle altre, mentre tra le altre non c'è differenza statisticamente significativa. Prendendo in considerazione invece l'indice gengivale (GI), non ci sono differenze statistiche significative tra le diverse formulazioni. La clorexidina 0.12% e quella 0.2% sono raccomandate per un utilizzo a breve termine ed è classificata come prodotto medicale. CHX allo 0.06% è invece raccomandata per un utilizzo a lungo termine, intesa come supplemento allo spazzolamento quotidiano dei denti e dunque classificata tra le linee di prodotti cosmetici e per l'igiene personale, con una strategia di mercato finalizzata a prevenire l'accumulo di placca dentale nella popolazione in generale (Haydari M et al, 2017).

La clorexidina, anche se in basse percentuali, è considerata biocida e perciò una sua assunzione prolungata nel tempo può portare ad un potenziale pericolo di sviluppo di resistenza dei

batteri del cavo orale (ed anche a squilibri del microbioma). Al giorno d'oggi l'incremento di utilizzo di CHX per quanto riguarda l'igiene orale e più in generale per la cura della persona, è un rischio concreto per lo sviluppo di resistenza nei confronti di questo versatile antisettico. Il rischio generale di avere una resistenza nei confronti di un agente biocida come la clorexidina, è comunque da considerarsi piccolo, a condizione che l'antisettico venga usato con dovizia e soltanto nelle situazioni necessarie. Tuttavia sono stati riportati diversi episodi associati a soluzioni di CHX contaminate, che dimostrano appunto l'abilità dei batteri di adattarsi alla clorexidina. Questo è dunque un concetto da tenere in considerazione, dato che possono essere influenzati non solo i batteri del cavo orale, ma anche il microbioma stesso. Essi, se stimolati da un afflusso costante di CHX a basse concentrazioni, possono produrre inevitabilmente batteri resistenti, che possono colonizzare l'uomo e il suo microbioma (Karpiński TM et al, 2015). Tra gli effetti collaterali più "classici" che il paziente auto riferisce si possono registrare: perdite o alterazioni del gusto (ad esempio la percezione del salato raggiunge il livello minimo durante il secondo giorno di trattamento, mentre quella di amaro durante il settimo), sensazioni di torpore, irritazione delle membrane e aumento della formazione di tartaro; sono statisticamente più segnalati nei pazienti che utilizzano collutori con CHX allo 0.2%. Queste problematiche solitamente scompaiono con la cessazione dell'utilizzo di questi collutori (Haydari M et al, 2017). Un'altra

problematica è quella delle pigmentazioni dentali estrinseche causate dall'utilizzo prolungato di CHX, che potrebbe creare un effetto negativo nella compliance del paziente nei confronti degli sciacqui. Sono però disponibili in commercio dei colluttori con ADS (anti-discoloration system) che riescono a mantenere gli stessi effetti terapeutici (senza differenze statisticamente significative in sanguinamento al sondaggio, indice gengivale e indice di placca), riducendo le pigmentazioni dovute all'utilizzo di tali colluttori (Van Swaaij BWM et AL, 2019).

Capitolo 2 – Principi attivi naturali

L'aloë vera

È un'erba sempreverde con fiori tubulari di colore giallo acceso che è distribuita ampiamente nelle zone calde e secche dell'Africa settentrionale, nel Medio Oriente, nei paesi del Mediterraneo del sud e nelle isole Canarie. Il gel trasparente mucillaginoso contenuto nelle sue foglie è utilizzato frequentemente nelle preparazioni cosmetiche e farmacologiche. Tradizionalmente questa pianta medicinale è stata utilizzata per trattare problemi cutanei (come ad esempio bruciature, ferite e infiammazioni) e problematiche del tratto digestivo. Inoltre l'aloë vera ha dimostrato altre proprietà terapeutiche come quelle antinfiammatorie, antimicrobiche, antitumorali, antiossidanti, antidiabetiche e antiiperlipidemiche. Essa contiene oltre 75 composti differenti, incluse vitamine (A, C, E e B12), enzimi (amilasi, catalasi e perossidasi), minerali (zinco, rame, selenio e calcio), zuccheri (monosaccaridi come il mannosio-6-fosfato e polisaccaridi come il glucomannano), antrachinoni (aloina ed emodina), acidi grassi (lupeolo e campesterolo), ormoni (auxine e gibberelline) e altri (acido salicilico, lignina e saponina) (Sanchez et al, 2020).

Di interesse odontoiatrico c'è sicuramente il suo potenziale antimicrobico (nei confronti ad esempio di batteri quali *A. actinomycetemcomitans*, *Clostridium bacilli*, e *S. mutans*, di funghi come *la Candida Albicans* o virus come l'herpes simplex

virus tipo 1) ma soprattutto quello antinfiammatorio, che può quindi essere utile per il monitoraggio dell'indice di placca e del GI (Al-Maweri SA et al, 2020; Vogler BK, Ernst E, 1999). L'interesse odontoiatrico dell'Aloe è anche rivolto alle sue capacità lenitive, protettive, rigenerative della mucosa e perciò viene anche consigliata per le stomatiti, le mucositi e la secchezza orale.

Il tea tree oil

L'olio di melaleuca (o tea tree oil, TTO) è un olio essenziale ricavato dalla *Melaleuca alternifolia*, una pianta della famiglia delle Mirtaceae, presente soprattutto in Australia. Esso contiene principalmente terpinen-4-olo, ma sono stati identificati almeno altri 100 costituenti, incluso il 1,8 cineolo (eucaliptolo). Il tea tree oil è utilizzato dalle popolazioni indigene australiane da più di 90 anni per il trattamento di infezioni cutanee come antiprurito topico per le sue proprietà battericida, fungicida, antivirale e antinfiammatoria (Kamath NP et al, 2020; Tea tree oil, Drug and Lactation Database, 2018).

Studi dimostrano che un collutorio con aggiunta di olio di melaleuca in associazione all'igiene domiciliare quotidiana è utile anzitutto per la riduzione dei segni clinici di infiammazione come il GI, la profondità di sondaggio e il sanguinamento al sondaggio, ma anche in parte per la riduzione dell'indice di placca grazie alle sue capacità antimicrobica. Inoltre è ben tollerato dai pazienti

grazie al suo gusto piacevole e a detta di alcuni migliora anche l'alito (Carson CF et al, 2006).

Triphala

È una preparazione multierba risalente all'antica letteratura ayurvedica che consiste nella miscelazione in parti uguali di polveri finissime di frutti di tre piante diverse: *Phyllanthus emblica* (*Emblica officinalis*) della famiglia *Phyllanthaceae*, Haritaki (*Terminalia chebula*) della famiglia *Combretaceae* e Bahera (*Terminalia bellirica*) della famiglia *Combretaceae*. Essa contiene tannini, chinoni, flavoni, flavonoidi, glicosidi, acido gallico e vitamina C, che sono responsabili della sua attività antiossidante, antimicrobica, antifungina, antinfiammatoria.

Il triphala è utilizzato in odontoiatria sotto forma di collutorio per le sue proprietà antiplacca e antinfiammatorie. È nota anche per la sua attività di inibizione nei confronti delle collagenasi, specialmente le metallopeptidasi-9 della matrice, avvalorando quindi il suo uso per il management delle parodontiti (Naiktari RS et al, 2018).

AGE (aged garlic extract o estratti d'aglio invecchiato)

L'aglio è stato usato sin dall'antichità per sopprimere la crescita di batteri, funghi e virus. Gli AGE, che derivano dall'estrazione e dall'invecchiamento in soluzioni di acqua ed etanolo, per un tempo maggiore a 10 mesi a temperatura ambiente, contengono

una varietà di aminoacidi solforati attivi farmacologicamente come S-allylcysteina, S-1-propenylcysteina e S-allylmercaptocysteina. È stato dimostrato che gli estratti d'aglio e i suoi componenti attenuano l'aterosclerosi, l'ipertensione (grazie alla capacità antinfiammatorie ed antiossidanti degli AGE nei confronti dei composti solforosi) ed esplicano effetti immunomodulatori e antitumorali (Zini A et al, 2020).

È stato inoltre scoperto che gli estratti acquosi dell'aglio e i suoi componenti, l'allicina e il solfuro di diallile, inibiscono la crescita dei patogeni parodontali come il *P. gingivalis*, l'*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e il *Fusobacterium nucleatum*. Recentemente, grazie a trial clinici, è stato inoltre dimostrato che la somministrazione orale degli AGE riesce ad alleviare il GI, l'indice di sanguinamento e la profondità di sondaggio, suggerendo pertanto una promettente applicazione degli AGE per il management delle malattie parodontali (Ohtani M, Nishimura T, 2020). È stato inoltre studiato il suo effetto antibatterico nei confronti di *S. mutans*, riuscendo a diminuirne la conta, (e a diminuire in maniera consistente il livello totale di indice di placca), dimostrando in questo senso, capacità simili a quelle della clorexidina (Zini A et al, 2020).

Curcumina

La curcuma è una spezia di colore giallo-arancio che deriva dal rizoma della pianta *Curcuma longa* e una delle sue componenti

principali è la curcumina (diferuloilmetano). È stata utilizzata per secoli come un integratore alimentare ed è considerata farmacologicamente sicura. Nella medicina ayurvedica è stata largamente utilizzata per le sue doti antiossidanti, antinfiammatorie, analgesiche e antisetliche. Gli oli essenziali sono composti volatili aromatici che derivano dalla pianta e sono conosciuti per le loro proprietà antimicrobiche, antinfiammatorie e antiossidanti. Ricerche suggeriscono che i terpenoidi ossigenati trovati negli oli essenziali diffusi all'interno delle membrane cellulari dei batteri la danneggiano irreparabilmente, causandone la morte (Anusha D et al, 2019).

Essa agisce come antinfiammatorio riducendo i mediatori dell'infiammazione coinvolti nella parodontite, come il TNF- α , IL-6 e PGE₂. La curcumina favorisce inoltre la guarigione delle ferite causando l'incremento di fibronectina e del fattore di crescita trasformante alfa. Vale la pena menzionare anche l'effetto antiadesivo che essa ha nei confronti di *S. mutans* sulle matrici extracellulari e sulle superfici dentali. Durante numerosi trial clinici, gel e collutori contenenti curcumina sono stati in grado di ridurre diversi indici di gengivite e il numero di patogeni parodontali (Ohtani M, Nishimura T, 2020; Maha M et al, 2017).

Tè verde

Esso viene fatto esclusivamente, durante un processo che non deve richiedere ossidazione, con le foglie di *Camellia sinensis*. I

composti maggiormente presenti sono i polifenoli, in particolare i flavonoidi come le catechine, gallocatechine, proantocianidine. La maggior parte delle proprietà biologiche del tè verde sono attribuite alla porzione delle catechine, che costituiscono circa il 30% del peso a secco della foglia. Questi potenti antiossidanti comprendono catechine, gallocatechine, epicatechine, epigallocatechine. Esso contiene inoltre carotenoidi, tocoferoli, acido ascorbico, minerali come cromo, manganese, selenio e zinco e determinati composti fitochimici. Un effetto biologico e terapeutico riscontrato nelle catechine è l'abbassamento dell'incidenza di determinate patologie come le malattie cardiovascolari, l'infarto, l'obesità e il cancro. Questi effetti sono stati attribuiti in parte al potere antiossidante e antiradicalico dei componenti polifenolici del tè verde (Mathur A et al, 2018).

Studi condotti in passato hanno mostrato che le catechine polifenoliche contenute nel tè verde possono inibire la crescita di una vasta gamma di specie di batteri Gram-positivi e Gram-negativi con una moderata efficienza. Evidenze dimostrano che queste molecole possono essere utili nel controllo delle comuni malattie del cavo orale come ad esempio la carie dentale o la malattia parodontale (Kaur H et al, 2014).

Capitolo 3 – Efficacia e approcci terapeutici dei collutori “naturali”

Recenti progressi nel campo dell'odontoiatria hanno visto un aumento di tendenza verso l'uso di vari prodotti naturali e vegetali che possono facilitare il raggiungimento di una bocca bella e sana ma anche per il trattamento di diverse patologie e condizioni del cavo orale. Svvariati prodotti di origine vegetale sono stati usati con grande efficacia per l'igiene orale, per il trattamento di gengiviti e come agenti antimicrobici. Tali prodotti possono essere una valida alternativa proprio grazie alle loro proprietà antinfiammatorie ed antimicrobiche (Sparabombe S et al, 2019). Un altro vantaggio dei prodotti fitoterapici è che l'utilizzo a lungo termine di quest'ultimi ha meno possibilità di sviluppo di effetti collaterali.

Aloe vera: ha effetto antibatterico, fungendo da antagonista per la crescita batterica, ed antinfiammatorio, riducendo l'edema e dei tessuti molli e conseguentemente il sanguinamento delle gengive (ha mostrato anche una forte azione antisettica nelle tasche gengivali, dove la normale pulizia risulta più difficile). Può essere utilizzata sotto forma di collutorio come ausilio all'igiene domiciliare classica quotidiana con solo spazzolino e dentifricio, in quanto la maggior parte della popolazione non spazzola i denti o passa il filo in maniera non adeguata, coadiuvando l'igiene meccanica nel controllo della placca dentale e degli indici di salute gengivale e parodontale.

L'Aloe è stata soggetta a studi, dove vengono valutati i valori di salute parodontale. Questi mostrano una riduzione significativa dell'indice di placca, a conferma del buon potenziale antibatterico e antifungino dell'Aloe vera (soprattutto nei confronti dei ceppi streptococcici, *Actinomyces Viscosus* e *Candida Albicans*) dimostrandosi quindi adatta anche nel management dei primi stadi delle parodontiti. È ben noto che un efficiente controllo della placca dentale è un fattore cruciale per la prevenzione e il trattamento di suddette malattie (Vangipuram S et al, 2016; Penmetsa GS et al, 2019). Tali studi mostrano anche una riduzione dell'indice gengivale (GI), che può essere attribuita alle componenti dell'Aloe vera, ad esempio i suoi estratti hanno mostrato l'inibizione la via delle ciclossigenasi e riduzione della sintesi delle prostaglandine dall'acido arachidonico, riducendo in tal modo l'infiammazione. La vitamina C presente nell'Aloe è associata alla stimolazione della sintesi di collagene, aumentando la concentrazione di ossigeno nei pressi della ferita a causa della dilatazione dei vasi sanguigni. In essa sono presenti anche bradichinine e istidine che sono altri inibitori dei precursori dell'infiammazione. L'Aloe vera contiene anche mannosio-6-fosfato, acido ialuronico, dermatan solfato, altre molecole che sono tutte ad attività antinfiammatorie (Vangipuram S et al, 2016; Penmetsa GS et al, 2019).

Se confrontata con la clorexidina, il *gold standard* dei tradizionali colluttori antiplacca e antibatterici, molteplici studi affermano che

per la riduzione dell'indice di placca tra i colluttori all'Aloe vera e quelli con clorexidina non ci sono differenze statisticamente significative, mentre alcuni affermano che la clorexidina sia leggermente più efficace. Per il GI alcuni studi affermano che l'Aloe sia più efficace della clorexidina, dato che il suo effetto anti gengivite può essere attribuito in parte alle sue proprietà antiplacca e anche alle sue proprietà antinfiammatorie, mentre invece la CHX deve il suo potenziale anti gengivite soltanto alle sue proprietà antimicrobiche. Altri studi affermano che la loro efficacia sotto questo aspetto è comparabile. L'Aloe inoltre è sicura e molto ben tollerata dai pazienti, con pochi o nulli effetti collaterali, a differenza della clorexidina che mostra diversi effetti negativi, come macchie e alterazioni della percezione del gusto (Al-Maweri SA et al, 2020; Penmetsa GS et al, 2019).

Tea tree oil: è stato introdotto recentemente nel mondo dell'igiene orale, anche grazie al sempre maggiore valore sociale della bocca e del sorriso. Questo ha portato al boom della produzione di prodotti naturali che possono facilitare il raggiungimento di una bocca bella e sana. Il TTO è sempre stato usato come sostanza eccellente per la guarigione delle lesioni erpetiche o per le ulcere orali, in virtù delle sue proprietà antibatteriche ed antivirali (Ripari F et al, 2020). È stata dimostrata l'efficacia di una nuova preparazione naturale con olio essenziale di melaleuca come coadiuvante per l'igiene orale

domiciliare, utile sia per il controllo della placca dentale ma soprattutto per il controllo della risposta infiammatoria dell'ospite, riducendo i segni clinici dell'infiammazione, come l'indice di sanguinamento e la profondità di sondaggio. La sua attività antinfiammatoria è dovuta principalmente alla capacità del terpinen-4-olo di agire su mediatori dell'infiammazione come TNF- α , interleuchina-1 β , interleuchina-10 e prostaglandina E₂ (Carson CF et al, 2006). Studi affermano che il Tea tree oil riesce ad abbassare il numero dei batteri del cavo orale, ma che non necessariamente equivale all'abbassamento del livello di placca dentale (mentre invece sembra avere un ruolo importante nella riduzione dei livelli dei composti associati all'alitosi) (Rahman B et al, 2014).

In confronto alla clorexidina la letteratura afferma che per quanto riguarda il GI e la profondità di sondaggio non ci sono differenze statisticamente significative, mentre relativamente alla riduzione dei batteri parodontopatogeni e dell'indice di placca la clorexidina rimane più efficace. In merito ai classici effetti collaterali della clorexidina (pigmentazioni estrinseche della superficie dentale, alterazioni del gusto, ecc.), nei pazienti trattati con TTO non sono state riportate simili problematiche. Il tea tree oil può risultare tossico se ingerito in alte dosi (più di 1.9 ml per kg di peso), con sintomi come depressione del sistema nervoso centrale o debolezza muscolare (che si risolvono entro le 36 ore grazie a terapia di supporto), ma se somministrato in basse dosi

come collutorio non sono stati riportati effetti collaterali particolari (Salvatori C et al, 2017; Ripari F et al, 2020).

Triphala: essendo le sue proprietà principali quelle di antimicrobico e di antinfiammatorio, è stato testato nel campo dell'igiene orale come collutorio, mostrando risultati promettenti per quanto concerne il contenimento dell'indice di placca e dell'indice gengivale. Studi mostrano un interessante effetto di tale collutorio sul biofilm dentale, dimostrando capacità antiossidanti e antimicrobiche, inibendo la crescita di *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus salivarius* più altri cocchi Gram-positivi, riuscendo ad aderire alla superficie dentale. Tale effetto è dovuto alla capacità dell'acido tannico di venir assorbito dall'idrossiapatite, legando i gruppi anionici sulla superficie delle cellule batteriche. Ciò produce una denaturazione delle proteine e in ultimo porta alla morte cellulare. Studi mostrano inoltre che questo collutorio se viene usato a lungo mostra risultati migliori che nel breve periodo. Ciò è legato al fatto che l'effetto antibatterico dura massimo 4 ore; una somministrazione più duratura nel tempo può pertanto massimizzarne l'efficacia. Essendo la placca un agente eziologico della gengivite, esso si è dimostrato efficace anche nell'abbassamento del GI (Bajaj N, Tandon S, 2011; Naiktari RS et al, 2018).

Il triphala potrebbe pertanto essere considerato come un'alternativa alla clorexidina nella prevenzione delle malattie parodontali, soprattutto nel lungo periodo, avendo mostrato un'efficacia antiplacca, antinfiammatoria e antigengivite simile ad essa con minori o nulli effetti collaterali (Naiktari RE et al, 2018).

Curcumina: le sue principali attività biologiche includono quella antinfiammatoria, antimicrobica e antiossidante. La sua natura lipofila le permette una permeabilità nei confronti delle membrane cellulari. L'attività antinfiammatoria è dovuta alla sua capacità immunoregolatrice, limitando l'espressione dell'enzima ciclossigenasi-2 e inibendo l'espressione dell'enzima pro-infiammatorio. Limita inoltre l'espressione di altre citochine infiammatorie come l'interleuchina(IL)-1, IL-6 e IL-8 e l'interferone. Se confrontata sotto questi aspetti alla clorexidina, si può affermare che non esistono differenze statisticamente significative nella riduzione dell'indice di placca e di quello gengivale, potendo quindi essere utilizzata, in aggiunta alla strumentazione meccanica standard, per il management delle gengiviti (Chatterjee A et al, 2017).

Viene utilizzata sotto forma di collutorio, in combinazione al chitosano, anche per la cura delle ulcere orali. Istologicamente diminuisce l'infiltrazione di leucociti infiammatori potenziando il grado di fibrosi e la rigenerazione delle cellule epiteliali. Questo

effetto di guarigione e di arresto di progressione delle ulcere orali indotte dall'acido acetico può essere attribuita all'abilità modulatore della curcumina nei confronti del collagene, alla capacità di ridurre la produzione di radicali dell'ossigeno e di mediatori dell'infiammazione (TNF- α , ossido nitrico e prostaglandine). Tale collutorio ha anche un potenziale effetto anti-Candida comparabile a quello della clorexidina (Mahattanadul S et al, 2018).

Capitolo 4 - Conclusioni

I principi attivi fitoterapici sono in grado di sostituire (o di coadiuvare) in alcuni casi, i medicinali tradizionali. Per quanto riguarda i collutori si può affermare che, in relazione al rapporto tra benefici ed effetti collaterali, ad esempio come supporto all'igiene domiciliare quotidiana o per il management delle gengiviti, i collutori naturali possono essere una buona alternativa alla clorexidina (Al-Maweri SA et al, 2020; Penmetsa GS et al, 2019; Padiyar B et al 2018; Naiktari RS et al 2018; Bajaj N et al 2011; Chatterjee A et al, 2017).

Si può dedurre anche che in altri casi, soprattutto nel breve periodo, per risolvere situazioni di infiammazioni acute o come sciacquo pre-procedurale alla chirurgia e nei giorni immediatamente successivi all'intervento (per tenere al minimo possibile la carica microbica), la clorexidina resta ancora la migliore scelta terapeutica, proprio grazie alla sua ottima capacità antibatterica (Supranoto et al, 2015; Jones CG 1997; Moshrefi A. 2002).

Ora vediamo qualche esempio di studi nei quali questi prodotti naturali hanno dimostrato la loro efficacia antibatterica ed antinfiammatoria.

Chandrasah et al nel 2012 ha studiato l'efficacia di un collutorio (in un lasso di tempo di 7 giorni) con Aloe vera su 148 pazienti (68 uomini e 80 donne), di età tra i 18 e i 25 anni. Come possiamo apprezzare nelle due figure sottostanti, esso si è dimostrato significativamente efficace soprattutto nella riduzione dell'accumulo di placca batterica.



Fig. 1 Paziente prima di un trial clinico che prevede la somministrazione di un collutorio all'Aloe vera per una settimana per valutare l'eventuale miglioramento dell'indice di placca.



Fig. 2 Stesso paziente dopo una settimana di sciacqui con un collutorio a base di Aloe vera (due volte al dì, alla mattina e alla sera prima di andare a letto). Possiamo apprezzare anche ad occhio nudo una riduzione statisticamente significativa dell'accumulo di placca tra le due foto (Chandrasah et al, 2012).

Ripari et al nel 2020 ha condotto uno studio (della durata di 14 gg) dove si mettono a confronto due collutori, uno a base di tea tree oil e la clorexidina. Sono stati inclusi 42 pazienti (tutti con una gengivite indotta da placca), di età tra i 18 e i 60 anni (12 uomini e 30 donne) e sono stati divisi in due gruppi: uno da 22 persone (A) che avrebbe usato il tea tree oil; l'altro da 20 che avrebbe usato clorexidina allo 0.12% (B).

I pazienti trattati con tea tree oil hanno mostrato un miglioramento degli indici presi in considerazione (GI, indice di sanguinamento e indice di placca in primis), come possiamo vedere in fig. 3.



Fig. 3 Immagine pre- e post trial clinico di un paziente che utilizza un collutorio con tea tree oil per 14 gg, che mostrano un miglioramento sensibile dello stato gengivale, con riduzione non solo del sanguinamento, ma anche di rossore ed edema (Ripari et al, 2020).

Nel gruppo B (quello dei pazienti trattati con clorexidina) sono comparsi diversi effetti collaterali. Il 20% ha riscontrato pigmentazioni sugli elementi dentari (come in fig. 4); 4 pazienti hanno riportato alterazioni del gusto e del sapore, specie con i cibi più sapidi e speziati; 12 pazienti invece non hanno apprezzato il gusto del collutorio a causa della sua sgradevole sensazione di bruciore



Fig. 4 In queste due foto si possono apprezzare chiaramente le pigmentazioni causate dall'utilizzo di clorexidina (Ripari et al, 2020).

Bibliografia e sitografia:

Al-Maweri, SA, Nassani, MZ, Alaizari, N, et al. Efficacy of aloe vera mouthwash versus chlorhexidine on plaque and gingivitis: A systematic review. *Int J Dent Hygiene*. 2020; 18: 44– 51.

Anusha D, Chaly PE, Junaid M, Nijesh JE, Shivashankar K, Sivasamy S. Efficacy of a mouthwash containing essential oils and curcumin as an adjunct to nonsurgical periodontal therapy among rheumatoid arthritis patients with chronic periodontitis: A randomized controlled trial. *Indian J Dent Res*. 2019 Jul-Aug;30(4):506-511. doi: 10.4103/ijdr.IJDR_662_17. PMID: 31745043.

Bajaj N, Tandon S. The effect of Triphala and Chlorhexidine mouthwash on dental plaque, gingival inflammation, and microbial growth. *Int J Ayurveda Res*. 2011 Jan;2(1):29-36. doi: 10.4103/0974-7788.83188. PMID: 21897640; PMCID: PMC3157106.

Carson CF, Hammer KA, Riley TV. *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Jan;19(1):50-62. doi: 10.1128/CMR.19.1.50-62.2006. PMID: 16418522; PMCID: PMC1360273.

Chandrabhas B, Jayakumar A, Naveen A, Butchibabu K, Reddy PK, Muralikrishna T. A randomized, double-blind clinical study to assess the antiplaque and antigingivitis efficacy of Aloe vera mouth rinse. *J Indian Soc Periodontol*. 2012 Oct;16(4):543-8. doi: 10.4103/0972-124X.106905. PMID: 23493442; PMCID: PMC3590724.

Chatterjee A, Debnath K, Rao NKH. A comparative evaluation of the efficacy of curcumin and chlorhexidine mouthrinses on clinical inflammatory parameters of gingivitis: A double-blinded randomized controlled clinical study. *J Indian Soc Periodontol*. 2017 Mar-Apr;21(2):132-137. doi: 10.4103/jisp.jisp_136_17. PMID: 29398858; PMCID: PMC5771110.

Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Tea Tree Oil. 2018 Dec 3. PMID: 30000944.

Fitoterapici, Data di pubblicazione: 10 febbraio 2006, ultimo aggiornamento 7 dicembre 2018, Ministero della salute, http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=3617&area=farmaci&menu=med, ultima consultazione: 22 ottobre 2020

Haydari M, Bardakci AG, Koldslund OC, Aass AM, Sandvik L, Preus HR. Comparing the effect of 0.06% -, 0.12% and 0.2% Chlorhexidine on plaque, bleeding and side effects in an experimental gingivitis model: a parallel group, double masked randomized clinical trial. *BMC Oral Health*. 2017 Aug 18;17(1):118. doi: 10.1186/s12903-017-0400-7. PMID: 28821290; PMCID: PMC5562977.

Jones, C.G. (1997), Chlorhexidine: is it still the gold standard?. *Periodontology* 2000, 15: 55-62. doi:[10.1111/j.1600-0757.1997.tb00105.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00105.x)

Kamath, N.P., Tandon, S., Nayak, R. *et al*. The effect of aloe vera and tea tree oil mouthwashes on the oral health of school children. *Eur Arch Paediatr Dent* **21**, 61–66 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40368-019-00445-5>

Karpiński TM, Szkaradkiewicz AK. Chlorhexidine--pharmacobiological activity and application. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Apr;19(7):1321-6. PMID: 25912596.

Kaur H, Jain S, Kaur A. Comparative evaluation of the antiplaque effectiveness of green tea catechin mouthwash with chlorhexidine gluconate. *J Indian Soc Periodontol*. 2014 Mar;18(2):178-82. doi: 10.4103/0972-124X.131320. PMID: 24872625; PMCID: PMC4033883.

Maha M. A. Nasra, Heba M. Khiri, Heba A. Hazzah & Ossama Y. Abdallah (2017) Formulation, *in-vitro* characterization and clinical evaluation of curcumin *in-situ* gel for treatment of periodontitis, *Drug Delivery*, 24:1, 133-142, DOI: [10.1080/10717544.2016.1233591](https://doi.org/10.1080/10717544.2016.1233591)

Mahattanadul S, Mustafa MW, Kuadkaew S, Pattharachayakul S, Ungphaiboon S, Sawanyawisuth K. Oral ulcer healing and anti-Candida efficacy of an alcohol-free chitosan-curcumin mouthwash. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 Oct;22(20):7020-7023. doi: 10.26355/eurrev_201810_16173. PMID: 30402869.

Mathur A, Gopalakrishnan D, Mehta V, Rizwan SA, Shetiya SH, Bagwe S. Efficacy of green tea-based mouthwashes on dental plaque and gingival inflammation: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Dent Res*. 2018 Mar-Apr;29(2):225-232. doi: 10.4103/ijdr.IJDR_493_17. PMID: 29652019.

Moshrefi A. Chlorhexidine. *J West Soc Periodontol Periodontal Abstr*. 2002;50(1):5-9. PMID: 12049062.

Naiktari RS, Dharmadhikari C, Gurav AN, Kakade S. Determining the antibacterial substantivity of Triphala mouthwash and comparing it with 0.2% chlorhexidine gluconate after a single oral rinse: A crossover clinical trial. *J Indian Soc Periodontol*. 2018 Nov-Dec;22(6):498-502. doi: 10.4103/jisp.jisp_265_18. PMID: 30631228; PMCID: PMC6305101.

Ohtani M, Nishimura T. The preventive and therapeutic application of garlic and other plant ingredients in the treatment

of periodontal diseases. *Exp Ther Med*. 2020;19(2):1507-1510. doi:10.3892/etm.2019.8382

Padiyar B, Marwah N, Gupta S, Padiyar N. Comparative Evaluation of Effects of *Triphala*, Garlic Extracts, and Chlorhexidine Mouthwashes on Salivary *Streptococcus mutans* Counts and Oral Hygiene Status. *Int J Clin Pediatr Dent* 2018;11(4):299-306.

Penmetsa GS, B V, Bhupathi AP, Rani P S, B V S, M V R. Comparative Evaluation of *Triphala*, *Aloe vera*, and Chlorhexidine Mouthwash on Gingivitis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Contemp Clin Dent*. 2019 Apr-Jun;10(2):333-337. doi: 10.4103/ccd.ccd_583_18. PMID: 32308299; PMCID: PMC7145231.

Ripari F, Cera A, Freda M, Zumbo G, Zara F, Vozza I. Tea Tree Oil versus Chlorhexidine Mouthwash in Treatment of Gingivitis: A Pilot Randomized, Double Blinded Clinical Trial. *Eur J Dent*. 2020 Feb;14(1):55-62. doi: 10.1055/s-0040-1703999. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32168532; PMCID: PMC7069753.

Rahman B, Alkawas S, Al Zubaidi EA, Adel OI, Hawas N. Comparative antiplaque and antigingivitis effectiveness of tea tree oil mouthwash and a cetylpyridinium chloride mouthwash: A randomized controlled crossover study. *Contemp Clin Dent*. 2014 Oct;5(4):466-70. doi: 10.4103/0976-237X.142813. PMID: 25395761; PMCID: PMC4229754.

Sánchez M, González-Burgos E, Iglesias I, Gómez-Serranillos MP. Pharmacological Update Properties of *Aloe Vera* and its Major Active Constituents. *Molecules*. 2020;25(6):1324. Published 2020 Mar 13. doi:10.3390/molecules25061324

Salvatori C, Barchi L, Guzzo F, Gargari M. A comparative study of antibacterial and anti-inflammatory effects of mouthrinse containing tea tree oil. *Oral Implantol (Rome)*. 2017 Apr

10;10(1):59-70. doi: 10.11138/orl/2017.10.1.059. PMID: 28757937; PMCID: PMC5516420.

Sparabombe S, Monterubbianesi R, Tosco V, Orilisi G, Hosein A, Ferrante L, Putignano A, Orsini G. Efficacy of an All-Natural Polyherbal Mouthwash in Patients With Periodontitis: A Single-Blind Randomized Controlled Trial. *Front Physiol.* 2019 May 22;10:632. doi: 10.3389/fphys.2019.00632. PMID: 31191341; PMCID: PMC6540781.

Supranoto SC, Slot DE, Addy M, Van der Weijden GA. The effect of chlorhexidine dentifrice or gel versus chlorhexidine mouthwash on plaque, gingivitis, bleeding and tooth discoloration: a systematic review. *Int J Dent Hyg.* 2015 May;13(2):83-92. doi: 10.1111/idh.12078. Epub 2014 Jul 24. PMID: 25059640.

Van Swaaij BWM, van der Weijden GAF, Bakker EWP, Graziani F, Slot DE. Does chlorhexidine mouthwash, with an anti-discoloration system, reduce tooth surface discoloration without losing its efficacy? A systematic review and meta-analysis. *Int J Dent Hyg.* 2020 Feb;18(1):27-43. doi: 10.1111/idh.12402. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31054209; PMCID: PMC7003798.

Vangipuram S, Jha A, Bhashyam M. Comparative efficacy of aloe vera mouthwash and chlorhexidine on periodontal health: A randomized controlled trial. *J Clin Exp Dent.* 2016 Oct 1;8(4):e442-e447. doi: 10.4317/jced.53033. PMID: 27703614; PMCID: PMC5045693.

Vogler BK, Ernst E. Aloe vera: a systematic review of its clinical effectiveness. *Br J Gen Pract.* 1999;49(447):823-828.

Zini, Avraham, et al. "Beneficial effect of aged garlic extract on periodontitis: a randomized controlled double-blind clinical study." *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition* (2020): 20-52.