

INDICE

Capitolo 1.....	2
1.1 Placca batterica	2
1.2 Agenti per controllo chimico della placca sopragengivale: il collutorio.....	4
1.3 Proprietà e composizione dei collutori.....	7
1.4 Principali patologie della mucosa orale	10
1.5 Indicazioni terapeutiche dei collutori nelle patologie della mucosa orale, modalità di somministrazione / impiego	19
Capitolo 2.....	23
2.1 Classificazione dei collutori.....	23
3.1 Fitoterapia ed <i>Uncaria tomentosa</i>	28
3.2 Indicazioni terapeutiche della <i>Uncaria tomentosa</i> nelle patologie della mucosa orale	30
OBIETTIVO DELLO STUDIO.....	32
MATERIALI E METODI.....	34
<i>Disegno di studio</i>	34
<i>Partecipanti</i>	34
<i>Criteri di inclusione</i>	34
<i>Criteri di esclusione</i>	34
<i>Criteri di uscita dallo studio</i>	35
<i>Protocollo di studio</i>	35
<i>Outcomes</i>	39
<i>Outcomes primari</i>	39
<i>Outcomes secondari</i>	39
<i>Analisi statistica</i>	40
RISULTATI.....	46
<i>Flusso di partecipanti</i>	46
<i>Caratteristiche cliniche e demografiche dei partecipanti</i>	48
<i>Outcomes primari</i>	50
<i>Outcomes secondari</i>	56
DISCUSSIONE.....	57
CONCLUSIONI.....	64
BIBLIOGRAFIA	65

Capitolo 1

1.1 Placca batterica

La placca batterica rappresenta una comunità microbica complessa costituita per il 70% da batteri e per il 30% da cellule e matrice extracellulare. La placca dentale è caratterizzata da processi di adesione altamente specifici che si sviluppano fra i batteri e la pellicola dello smalto o pellicola acquisita presente sulla superficie dentale.^[1]

L'esposizione all'ambiente orale di una superficie accuratamente detersa fa sì che entro due ore si depositi su di essa una pellicola organica, denominata pellicola acquisita, composta principalmente da glicoproteine salivari e formatasi per adsorbimento di macromolecole con alta affinità per l'idrossiapatite.^[2]

La presenza della pellicola acquisita può essere considerata il primo step nella formazione della placca batterica, nonostante sia di per sé un'entità distinta non facente parte della placca dentale fino alla colonizzazione batterica.

La porzione che viene colonizzata precocemente dalla placca dentale è rappresentata dal tessuto gengivale, è stato suggerito infatti che il fluido crevicolare, unitamente al biofilm salivare, possa facilitare la deposizione di batteri. A seguito del processo di crescita batterica viene colonizzata una porzione via via maggiore ed apicale della superficie dentale.^[3]

La recente applicazione di approcci molecolari ha fornito maggiori informazioni sulla ricca composizione della microflora orale residente, stimando la presenza di più di 700 diverse specie microbiche isolabili; tuttavia, più del 50% di esse attualmente non può essere coltivata in laboratorio.^[4]

Di certo l'adesione dei microrganismi alle superfici del cavo orale risulta essere un

prerequisito nella formazione della placca dentale, ma il semplice contatto o sedimentazione dei microbi non è sufficiente poiché è necessaria una sequenza di eventi altamente organizzata.

La pellicola acquisita viene ricoperta nelle aree sopragengivali da molecole di carica positiva, opposta alla carica dell'idrossiapatite che compone la superficie dentale, quali glicoproteine salivari, staterina, istatina, proteine ricche di prolina, alpha-amilasi, prodotti provenienti dal fluido gengivale crevicolare e dalle aree subgengivali, che facilitano l'adesione alla superficie cellulare batterica carica negativamente.

Streptococchi Gram positivi come *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus orali*, *Streptococcus mitis* e specie di *Neisseria* rappresentano i colonizzatori primari della superficie dentale. Sono principalmente organismi aerobi o aerobi facoltativi che si moltiplicano dando origine a colonie batteriche e al deposito di matrice per la formazione del biofilm.

Successivamente, dopo circa 1-3 giorni, la riduzione di ossigeno permette l'ingresso di batteri anaerobi e batteri Gram negativi, come colonizzatori secondari, fra cui specie di *Actinomyces*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* e specie di *Capnocytophaga*, che aderiscono ai batteri Gram positivi e si moltiplicano. La progressione nello sviluppo della placca riflette il cambiamento della flora nella transizione dallo stato di salute a quello di malattia.

Se lasciata indisturbata per approssimativamente 7 giorni, la placca dentale, a seguito del rapido cambiamento delle condizioni orali, consente la colonizzazione dei cosiddetti colonizzatori terziari, composti da batteri anaerobi Gram negativi quali *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e spirochete come *Treponema denticola*.^[5]

La placca batterica determina un danno diretto al parodonto attraverso la produzione di tossine e metaboliti, ma anche un danno indiretto, poiché scatena reazioni infiammatorie e la liberazione di enzimi lisosomiali che non solo ostacolano la guarigione, ma favoriscono ulteriormente il danno tissutale. Inoltre, i batteri Gram-negativi ed anaerobi obbligati sono in grado di invadere le cellule epiteliali e di indurre a livello del parodonto uno stato infiammatorio e di immuno-deficienza.^[1]

1.2 Agenti per controllo chimico della placca sopragengivale: il collutorio

Il cavo orale rappresenta la porta d'ingresso del corpo umano, pertanto, risulta fondamentale preservarne salute ed integrità. Le patologie del cavo orale hanno accompagnato l'uomo fin dall'antichità e l'igiene orale è stata praticata fin dai tempi più remoti, avvalendosi di rudimentali spazzolini e servendosi di liquidi, polveri e paste, al fine di rimuovere i residui alimentari ed ottenere un'igiene orale atta all'adempimento di obblighi sociali e religiosi. Attualmente, nell'industria farmaceutica i prodotti sintetici hanno sostituito quasi del tutto i rimedi naturali di origine minerale, vegetale e animale; tuttavia, l'estrema utilità e versatilità di molte specie vegetali hanno permesso per secoli la prevenzione e la cura delle patologie più comuni del cavo orale alleviando i sintomi ad esse associate e rappresentando le basi della moderna farmacologia odontoiatrica.^[6]

Nonostante negli ultimi decenni nei Paesi sviluppati sembrerebbe essersi verificato un miglioramento delle pratiche di igiene orale, attualmente, la relazione fra la i livelli di placca e la suscettibilità individuale resta ancora poco compresa; pertanto, non è possibile stabilire per ogni soggetto ciò che costituisce un livello soddisfacente di igiene orale.

Gli agenti chimici ad uso preventivo mirati al controllo della placca sopragengivale hanno rappresentato per oltre un secolo sussidi peculiari per la cura delle patologie orali, impiegati congiuntamente a presidi meccanici.

Il controllo della placca batterica risulta di fondamentale importanza nel mantenimento di uno stato di salute orale ottimale, nella prevenzione e nel trattamento delle più comuni patologie orali e nella gestione pre- e post-chirurgica dei pazienti.^[7]

Purtroppo, ancora oggi, una percentuale significativa della popolazione non raggiunge un livello sufficiente di rimozione di placca imputabile all'incapacità di attenersi alle raccomandazioni di pulizia regolare degli elementi e / o alla mancanza di destrezza nello svolgimento delle pratiche di pulizia dentale. Pertanto, l'impiego aggiuntivo di agenti chimici sembrerebbe rappresentare una modalità soddisfacente per superare le difficoltà nelle abitudini di pulizia dentale meccanica.

Nel tentativo di chiarire i vari termini descrittivi adottati dalla letteratura e dai produttori farmaceutici, la *European Federation of Periodontology*, nel 1996, ha raccomandato la seguente classificazione degli agenti chimici per il controllo di placca sopragengivale:

- Agenti antimicrobici ovvero prodotti chimici ad effetto batteriostatico o battericida *in vitro* la cui efficacia antiplacca specifica non è estrapolabile *in vivo*;
- Agenti riduttori / inibitori della placca ovvero prodotti chimici che hanno dimostrato solamente di ridurre la quantità e / o di influire sulla qualità della placca, la quale non può bastare a influire sulla gengivite e / o sulla carie;
- Agenti antiplacca ovvero prodotti chimici che producono un effetto sulla placca sufficiente ad arrecare beneficio al trattamento della gengivite e / o della carie;
- Agenti antigengivite ovvero prodotti chimici che riducono l'infiammazione gengivale senza per questo dover influire sulla placca batterica.^[8]

Una delle più antiche formulazioni impiegate per il veicolo degli agenti chimici per il controllo di placca sopragengivale è rappresentata dal collutorio.

Nel papiro di Ebers del 1500 a.C. sono documentate formulazioni per la preparazione di collutori risalenti al 4000 a.C. Tuttavia, la storia dell'utilizzo dei collutori si deve alla medicina cinese, che iniziò ad impiegarli attorno al 2700 a.C. per il trattamento delle problematiche gengivali. Veniva raccomandata l'esecuzione di sciacqui con urina, in virtù del suo contenuto di urea, sostituita in epoca romana da acqua salata e successivamente con Ippocrate da sciacqui con un miscuglio contenente sale, allume ed aceto. Nel sedicesimo secolo l'utilizzo del collutorio divenne pratica consolidata tanto che nella prima metà del 1500 venne pubblicato il primo libro a tema dentale che consigliava il risciacquo della bocca con vino o birra dopo ogni pasto, al fine di eliminare tutto ciò che potesse aderire ai denti, danneggiarli o produrre cattivo odore. Fu poi W.D. Miller, attorno al 1880, a notare come molte formulazioni contenessero ingredienti altamente abrasivi, sostanze acide e / o costituenti con proprietà antimicrobiche quali l'arsenico e prodotti derivati dalle erbe, capaci di danneggiare le mucose orali e gli elementi dentari. Inoltre, molti agenti come l'acido solforico aromatico, il percloruro di mercurio, l'acido carbolic e la formaldeide potevano potenzialmente causare non solo danni tissutali locali ma anche tossicità sistemica. Joseph Lawrence e Jordan Wheat Lambert nel diciannovesimo secolo formularono una miscela di quattro oli, efficace nell'uccidere i batteri orali, tale da diventare un marchio di collutori popolare ancor oggi.^[9]

Recentemente, i produttori hanno adottato la pratica di aggiungere ai collutori agenti antimicrobici e / o antisettici. Inoltre, attualmente è in fase di sviluppo uno standard ISO

(International Standards Organization) per i collutori, che prende in considerazione la sicurezza dei tessuti duri rispetto ai bassi pH dei collutori stessi.^[8]

Negli ultimi decenni, per molte persone l'uso di collutori è diventato a tutti gli effetti un prodotto imprescindibile dell'igiene orale quotidiana, utilizzato giornalmente come sussidio al controllo meccanico del biofilm, per alleviare o prevenire i piccoli fastidi della bocca, l'alito cattivo, il sanguinamento gengivale o più semplicemente per avere una gradevole sensazione di freschezza. Essi sono infatti un veicolo ideale per introdurre sostanze chimiche e sono discretamente apprezzati dal pubblico per il loro semplice utilizzo, la facile reperibilità e disponibilità, così come per la capacità di riduzione della placca batterica sopragengivale e del loro effetto rinfrescante.^[10]

1.3 Proprietà e composizione dei collutori

Il collutorio è un agente chimico per il controllo di placca sopragengivale definito come un medicamento che si utilizza per effettuare sciacqui, gargarismi o essere applicato in diverse parti del cavo orale.

I collutori vengono generalmente suddivisi in due grandi categorie: cosmetici e terapeutici.

I collutori cosmetici trovano indicazione nel controllo temporaneo dell'alitosi, poiché sono in grado di conferire un sapore gradevole ed una sensazione rinvigorente, senza eliminare i batteri associati a tale disturbo. Al contrario, i collutori di tipo terapeutico sono costituiti da specifici componenti attivi che, come coadiuvanti dello spazzolamento meccanico, aiutano a ridurre o contrastare la formazione di placca batterica. Inoltre, possono essere impiegati nella terapia di condizioni patologiche delle mucose orali e nelle

fasi pre- e postchirurgiche del trattamento odontoiatrico, per favorire la guarigione tissutale senza indurre resistenza microbica ed alterazioni della flora batterica. Inoltre, le formulazioni contenenti fluoro possono essere utilizzate nel ridurre il rischio di patologia cariosa, agendo come cariostatici, inducendo re-mineralizzazione dello smalto ed incrementando la resistenza acida dei tessuti duri del dente.

Gli effetti benefici dei collutori dipendono dai diversi costituenti inclusi nella loro composizione. Pertanto, possono possedere proprietà antimicrobiche, antinfiammatorie, analgesiche, sbiancanti, remineralizzanti ed alcalinizzanti a seconda dei differenti principi attivi.^[11]

Generalmente i collutori commerciali sono composti da acqua, che ne rappresenta la maggior quantità in percentuale variabile dal 65% allo 80%, aromi a base di oli essenziali, dolcificanti, coloranti e possono contenere o meno una percentuale solitamente inferiore al 10 % di alcol. Inoltre, i collutori terapeutici contengono specifici principi attivi, classificabili in categorie a seconda delle loro proprietà:

- Agenti ossigenanti che svolgono un'azione di pulizia meccanica grazie all'effervescenza e una limitata azione antimicrobica efficace solo durante la liberazione di ossigeno;
- Astringenti a base di cloruro di zinco, acido acetico e acido citrico;
- Calmanti a base di composti fenolici ed oli essenziali per alleviare temporaneamente il dolore alle mucose orali;
- Antiacidi a base di bicarbonati di sodio, borato e perborato di sodio per ridurre l'acidità provocata della fermentazione dei residui di cibo;
- Deodoranti a base di clorofilla per neutralizzare gli odori derivanti dalla decomposizione dei residui di cibo e contrastare l'alitosi;

- Antimicrobici capaci di ridurre la formazione di placca batterica ed inibire l'attività dei microorganismi orali. Rientrano in questa categoria i bisbiguanidi come la CHX, gli alogeni come lo iodopovidone ed i fluoruri, i composti a base di ammonio quaternario come il cloruro di cetilpiridinio ed il cloridrato di benzidamina, i fenoli e gli oli essenziali compreso il triclosan, e gli enzimi perossidasi.^[8]

Ovviamente anche gli effetti collaterali che possono derivare dall'utilizzo dei colluttori dipendono dal tipo di principio attivo, così come dai tempi e dalle modalità di somministrazione. I più comuni effetti collaterali sono rappresentati da: irritazioni locali, allergie o reazioni di ipersensibilità come stomatiti da contatto, orticaria e raramente anafilassi.^[12]

La clorexidina (CHX) è l'antisettico più studiato e più efficace nell'inibizione della placca e nella prevenzione della gengivite, largamente impiegato nella composizione dei colluttori. Il primo studio sulla CHX è stato condotto da Loe e Schiott nel 1970. Gli Autori hanno dimostrato come uno sciacquo della durata di sessanta secondi, due volte al giorno, con 10 ml di soluzione di CHX gluconata allo 0,2 %, in assenza di un normale lavaggio dentale, inibisce la formazione di placca e lo sviluppo di gengivite. Gli effetti collaterali locali indotti dalla CHX sono rappresentati da: alterazione del gusto, specie per il salato, determinando un sapore insipido di cibi e bevande, sensazione di bruciore, desquamazione o irritazione della mucosa orale in relazione alla concentrazione, pigmentazione brunastra dei tessuti molli, dei denti e delle componenti restaurative, ingrossamento unilaterale o bilaterale delle parotidi, incremento della formazione di tartaro sopragengivale per precipitazione di proteine salivari sulla superficie dentale.^[8]

La benzidamina ha proprietà anestetiche ed analgesiche, perciò può causare intorpidimento o formicolio del cavo e sensazione di secchezza buccale.

Il problema connesso ai collutori a base di oli essenziali è la frequente formulazione in soluzione a base alcolica (alcol etilico) responsabile di irritazioni mucose, secchezza e dolore al cavo orale ed alterazioni delle proprietà fisiche di alcuni materiali di restauro ad uso estetico. La percentuale di alcol nei collutori è solitamente inferiore al 10 %; tuttavia se il prodotto contiene più del 20% di alcol etilico insorgono rischi di cheratosi, distacco epiteliale, ulcere, gengiviti e petecchie.

Sono stati riportati effetti indesiderati anche per: il cloruro di cetilpiridinio, che può causare macchie estrinseche sulla superficie dentale; il triclosan, che può indurre desquamazione della mucosa orale; l'ipoclorito di sodio, che può determinare sensazione di bruciore e macchie estrinseche; ed il perossido di idrogeno, associato a secchezza orale, sbiancamento diffuso delle mucose e allungamento delle papille filiformi.

I collutori sono generalmente controindicati in soggetti con anamnesi patologica di allergia nota o reazioni di ipersensibilità a uno o più componenti in essi presenti e nei bambini al di sotto dei sei anni di età a causa del rischio di ingestione del collutorio stesso.

I medicinali contenenti iodio non sono raccomandati a persone che soffrono di ipertiroidismo o altre patologie della tiroide a causa del possibile assorbimento sistemico dell'elemento. Infine, indipendentemente dalla composizione, l'utilizzo prolungato nel tempo è scarsamente raccomandato.^[12]

1.4 Principali patologie della mucosa orale

Le patologie più frequenti indotte dalla placca batterica sono la gengivite e la malattia parodontale.

La gengivite placca indotta è una risposta infiammatoria dei tessuti gengivali causata dall'accumulo di placca batterica sul margine gengivale. L'infiammazione può diffondersi al di sotto di esso quando la placca batterica non viene rimossa per giorni o settimane, con conseguente perdita di simbiosi tra il biofilm e la risposta immunoinfiammatoria ospite, portando allo sviluppo di una disbiosi incipiente. I dati epidemiologici indicano come la gengivite placca indotta sia prevalente nelle popolazioni dentate di tutte le età e come tale patologia sia considerata la forma più comune di malattia parodontale.^[13] Alterazioni precoci dello stato di salute gengivale non sono rilevabili clinicamente, mentre nelle forme più avanzate della patologia, i segni clinici ed i sintomi diventano più evidenti; tuttavia, la loro intensità varia fra gli individui e fra i siti della stessa dentatura. I classici esiti clinici della gengivite placca indotta sono rappresentati da alterazioni del colore, delle dimensioni, del volume, della consistenza e del profilo gengivale causate dall'eritema e dall'edema o dalla fibrosi tissutale, il sanguinamento al sondaggio e / o allo spazzolamento, la dolorabilità allo spazzolamento e la presenza di alitosi. Le caratteristiche universali delle patologie gengivali sono: segni clinici e sintomi dell'infiammazione limitati alla gengiva marginale senza coinvolgimento dell'apparato di attacco dentale e della mucosa cheratinizzata, reversibilità della patologia in seguito a rimozione del fattore eziologico, presenza di placca dentale in grado di avviare e / o aggravare la severità della lesione, livelli di attacco parodontale stabili su un parodonto sano oppure su un parodonto stabile ma ridotto.^[14] Studi sperimentali sulla gengivite umana hanno confermato l'eziologia batterica della gengivite placca indotta. Le specie microbiche specificatamente associate alla salute gengivale includono *Streptococcus sanguis* e *Fusobacterium naviforme*, mentre i batteri coinvolti nell'eziologia della gengivite includono specie di *Streptococcus*, *Fusobacterium*, *Actinomyces*, *Veillonella* e

Treponema; sebbene non sia stata identificata una flora microbica patognomonica. Ulteriori fattori di rischio possono favorire la patogenesi della malattia gengivale. Fra i fattori di rischio locali si annoverano: la presenza di anomalie dentarie, come perle di smalto e gocce di cemento, la presenza di ricostruzioni incongrue, fratture radicolari e riassorbimenti radicolari cervicali, che favoriscono l'accumulo e la ritenzione di placca o accrescono la suscettibilità del tessuto gengivale all'attacco microbico. Fra i fattori di rischio sistemici rientrano: alterazioni del sistema endocrino (pubertà, gravidanza, ciclo mestruale, diabete mellito), terapie farmacologiche, patologie sistemiche (discrasie ematiche) e stati di malnutrizione (avitaminosi) che possono modificare la risposta immunitaria ospite.^[8]

L'infiammazione tende a diffondersi a tutta la gengiva senza progredire necessariamente in parodontite. Il grado di risposta dell'ospite, la sua predisposizione, determinerà l'instaurarsi o meno della parodontite.

La parodontite è una malattia infiammatoria multifattoriale a carico del parodonto, in cui la placca batterica costituisce un fattore necessario ma non sufficiente alla manifestazione fenotipica della malattia. La malattia parodontale rappresenta un problema di salute globale che colpisce la maggior parte della popolazione adulta dopo i 35-40 anni di età. Tale condizione si differenzia dalla gengivite placca indotta perché la perdita di attacco connettivale non è reversibile. I segni clinici ed i sintomi tipici sono rappresentati da: alterazione del colore, della consistenza e del volume gengivale, sanguinamento al sondaggio, ridotta resistenza al sondaggio dei tessuti molli marginali, perdita di livello di attacco al sondaggio, recessione del margine gengivale ed il riassorbimento di osso alveolare. I possibili esiti funzionali sono rappresentati dalla migrazione e mobilità dentale, esposizione delle forcazioni radicolari, estrusione passiva e possibile perdita

degli elementi dentari.^[15] La distruzione delle strutture di sostegno del dente è il risultato dell'inefficace azione dei sistemi di difesa dell'ospite in risposta all'accumulo della placca microbica. Infatti, la parodontite è una patologia ecogenetica che risulta dall'interazione fra ambiente e substrato genetico del paziente; pertanto, la perdita dell'equilibrio fra la flora microbica e la risposta immunitaria ospite risulta determinante per la manifestazione della malattia. Questo processo patogeno è variabile per estensione ed intensità da soggetto a soggetto e fra i differenti siti della stessa dentatura, in relazione alla suscettibilità individuale. La presenza esclusiva di microrganismi patogeni non è sufficiente per la manifestazione della patologia, sebbene sia necessaria, e la quota batterica non è direttamente proporzionale alla severità della malattia. La flora microbica è prevalentemente composta da anaerobi Gram negativi ed i principali agenti eziologici responsabili di malattia parodontale appartengono al complesso arancione e rosso secondo Socransky 1998. Ulteriori fattori di rischio sono rappresentati dalle malattie sistemiche, come i disordini immunologici, i disordini metabolici (diabete mellito), le patologie ematologiche, le patologie istiocitarie e la malnutrizione; le terapie farmacologiche; il fumo; l'abuso di alcol; la sedentarietà; lo stress; e la predisposizione genetica.^[8]

Il trattamento della gengivite e della parodontite non può prescindere dalla motivazione del paziente e dalla istruzione individuale alle pratiche di igiene orale quotidiana, così come dalla rimozione e dal controllo meccanico professionale della placca sopra- e sotto-gengivale, da associare necessariamente ad una terapia parodontale di sostegno senza la quale non è possibile mantenere gli effetti benefici del trattamento.^[13]

La mucosite rappresenta un'inflammatione della mucosa oro-faringea che può manifestarsi sotto forma di una lesione eritematosa fino a severe ulcerazioni mucose, con

possibile sovrainfezione locale e in alcuni casi sistemica, caratterizzata da alterazioni del gusto, xerostomia o scialorrea, dolore urente, bruciore, disfagia, intolleranza o sensibilità all'assunzione di cibi freddi, caldi, acidi e / o piccanti, difficoltà di alimentazione e di articolazione del linguaggio e della deglutizione.^[16]

Rappresenta una grave complicanza infiammatoria che può colpire circa il 30 % – 40 % dei pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia e / o radioterapia o a trapianto di cellule staminali emopoietiche. La mucosite orale si presenta inizialmente come eritema della mucosa orale, circa dopo 4-5 giorni dall'infusione della chemioterapia o a seguito della radioterapia della regione testa collo; inoltre, i pazienti possono lamentare una forte sensazione di bruciore. Successivamente, fra il sesto e dodicesimo giorno post trattamento, si sviluppano erosioni ed ulcerazioni. Le ulcerazioni sono in genere coperte da fibrina a formare pseudomembrane bianche e tendono a guarire in circa 2-4 settimane dall'ultima dose di chemioterapia o radioterapia effettuata. Le lesioni indotte da chemioterapia si manifestano principalmente nella mucosa buccale, nel palato molle e nel ventre linguale e nelle superfici laterali della lingua. Solitamente il palato duro ed i tessuti gengivali non vengono coinvolti. Nella mucosite orale indotta da radiazioni, le lesioni possono coinvolgere qualsiasi area esposta ad irradiazione, compreso il palato duro, anche se raramente. La presenza di mucositi può ripercuotersi indirettamente anche nella gestione della terapia oncologica, che frequentemente va modificata nella dose o momentaneamente interrotta.^[17] La diagnosi di mucosite è clinica e basata sull'uso di terapia stomatotossica, sulla comparsa, tempistica e localizzazione delle lesioni orali.

Il decorso clinico della mucosite orale può essere complicato da infezioni locali, in particolare nei pazienti immunodepressi, come infezioni virali da riattivazione del virus dell'herpes simplex e infezioni fungine come la candidosi da *Candida albicans*, *krusei*,

tropicalis, parapsilosis e glabrata. La gestione della mucosite orale prevede il controllo dell'infiammazione e del dolore, mediante antinfiammatori e agenti anestetici locali, il supporto nutrizionale e psicologico, la decontaminazione orale e sedute di igiene orale professionale, il trattamento della xerostomia, la gestione del sanguinamento orale e specifici interventi terapeutici come la crioterapia, l'utilizzo di fattori di crescita dei cheratinociti, agenti antinfiammatori ed antiossidanti e la laser-terapia.^[18]

Nel gruppo delle stomatiti orali, la stomatite aftosa rappresenta il disturbo più comune del cavo orale che si manifesta con ulcere orali ricorrenti e dolorose, di dimensione variabile, caratterizzate da un margine eritematoso ben definito ed un'area centrale pseudomembranosa grigio-giallastra, che insorgono tipicamente nella mucosa non cheratinizzata in sede buccale, labiale e linguale. Colpisce tipicamente soggetti giovani adulti, interessando il 5-25% della popolazione generale. I sintomi prodromici sono rappresentati da sensazione di bruciore, formicolio ed iperestesia che precedono di circa 6 - 24 ore la comparsa della lesione. Tendono a guarire in circa 10 - 14 giorni con restituito ad integrum, mentre circa il 10 % delle lesioni subisce sovrainfezione. L'eziologia è tutt'ora sconosciuta, nonostante siano stati proposti diversi fattori causali. I probabili fattori eziologici sono classificabili in fattori locali, quali traumi in individui geneticamente predisposti, fattori microbici e fattori sistemici, quali alterazioni nutrizionali (carenza di folati e vitamine del complesso B), disordini immunologici, endocrini ed allergici e fattori legati a stress psicosociale.^[19]

Fra gli agenti microbici, è stato ipotizzato come la riattivazione del virus della varicella zoster o del citomegalovirus umano siano associati a frequenti recidive di ulcere aftose. Sembrerebbe possedere un ruolo eziologico anche l'*Helicobacter pylori*, fattore di rischio comune per le ulcere gastriche e duodenali.

Le stomatiti aftose vengono classificate in aftosi minor, major ed erpetiforme. Più dell'85% si manifesta in forma minor con ulcere di diametro maggiore inferiore a 10 mm che guariscono in circa 10 - 14 giorni, senza esiti cicatriziali. La forma major si presenta con ulcere orali singole di aspetto crateriforme con un diametro maggiore superiore a 10 mm. Sono tipicamente più profonde ed interessano la mucosa per tutto il suo spessore, provocando dolore intenso e possibile calo ponderale. Tendono a persistere per settimane o mesi e a ripresentarsi frequentemente. Le stomatiti aftose erpetiformi sono caratterizzate da multiple ulcere di piccole dimensioni che confluiscono in ulcere più grandi a contorni policiclici irregolari. Guariscono anch'esse in circa 10- 14 giorni senza esiti cicatriziali e tendono a recidivare molto frequentemente.^[20]

La gestione delle stomatiti aftose dipende dalla severità dei sintomi, frequenza, dimensione e numero delle lesioni. La maggior parte dei casi viene trattata con terapia topica mediante l'applicazione di componenti protettive ed emollienti e l'uso di antimicrobici, anestetici, antibiotici e corticosteroidi topici. Nelle forme più gravi, quando la terapia topica non risulti adeguata, è indicato il ricorso a terapia sistemica con farmaci immunosoppressori e corticosteroidi. Inoltre, i pazienti possono trovare giovamento da una corretta igiene alimentare, dall'utilizzo di integratori alimentari a base di vitamina B12 e dalla riduzione dello stress psicofisico.^[21]

La candidosi orale è un'infezione micotica opportunistica del cavo orale che si sviluppa in presenza di uno o più fattori predisponenti. La candidosi orale è causata da una crescita eccessiva del fungo candida, in particolare della specie *Candida albicans*, ed altre correlate meno comuni come la *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. pseudotropicalis*, *C. guillierimondii*, *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis* e *C. stellatoidea*.^[22] La *C. albicans* è infatti un normale commensale residente nel cavo orale, la cui azione patogena

è legata a fattori locali e sistemici dell'organismo ospite. Quest'infezione è comunemente riscontrata nei pazienti più anziani ed in particolar modo nei pazienti portatori di protesi, in percentuale variabile dal 50 % al 65%. Tuttavia, è stata riscontrata anche in giovanissima età, con incidenza di infezioni da *C. albicans* riscontrabili nel 45 % dei neonati. Solitamente l'infezione è superficiale; tuttavia, nei pazienti immunocompromessi può diffondersi attraverso il tratto gastrointestinale o il flusso sanguigno, mettendo in pericolo di vita il paziente stesso.^[23] Fra i fattori predisponenti locali rientrano: scarsa igiene orale, manufatti protesici incongrui, abitudine tabagica, xerostomia, terapia antibiotiche e corticosteroidi sistemiche. I fattori predisponenti sistemici sono rappresentati da disordini immunitari ed endocrini, patologie e terapie oncologiche, stati carenziali e disbiosi orale.

La candidosi orofaringea è classificabile in quattro forme cliniche: acuta, cronica, mucocutanea e lesioni primarie cheratinizzate con sovrainfezione da candida.^[24]

La candidosi pseudomembranosa acuta, chiamata anche "mughetto", è caratterizzata da placche bianche costituite da cellule epiteliali desquamate, fibrina ed ife fungine. Le membrane biancastre insorgono tipicamente sulla mucosa labiale e buccale, palato duro e molle, lingua, tessuti gengivali ed orofaringei di soggetti neonati, anziani e pazienti ospedalizzati, associati a bruciore, disfagia ed alterazione del gusto. Il tentativo di raschiamento delle pseudomembrane espone la sottostante mucosa eritematosa. Questa è una delle forme più comuni di candidosi orofaringea e la sua diagnosi clinica risulta essere abbastanza semplice, confermabile microbiologicamente mediante tampone.^[23]

La candidosi eritematosa acuta è associata alla perdita delle pseudomembrane con comparsa di una lesione color rosso brillante tipicamente nel dorso linguale, che provoca bruciore e perdita delle papille. Conosciuta in passato come "glossite da antibiotici" è

frequentemente associata a terapie antibiotiche ad ampio spettro e prolungate nel tempo. La diagnosi clinica deve considerare l'anamnesi patologica e farmacologica del paziente, specie se anziano, portatore di protesi e sottoposto a poli-terapie farmacologiche. Per confermare il sospetto clinico si può sempre ricorrere a tampone microbiologico.

La candidosi atrofica cronica, conosciuta come "stomatite da protesi", colpisce circa il 65% della popolazione anziana portatrice di protesi mobile ed è caratterizzata da un eritema cronico localizzato nei tessuti a contatto con il manufatto protesico, specie il palato duro. I fattori predisponenti locali sono rappresentati dal trauma cronico di intensità ridotta secondario a instabilità protesica, mancata rimozione della protesi nelle ore notturne, scarsa igiene del manufatto e alterazioni microbiche orali. Pertanto, la terapia richiede anche una scrupolosa pulizia giornaliera e settimanale della protesi che andrebbe immersa almeno 1 volta a settimana per 10 minuti in soluzione contenente CHX o ipoclorito di sodio.^[25]

La diagnosi clinica richiede chiaramente la rimozione della protesi ed un'attenta ispezione dei tessuti orali, oltre che al tampone microbiologico come conferma. La candidosi iperplastica cronica si manifesta con lesioni bianche non omogenee e non asportabili, tipiche del dorso e dei bordi laterali della lingua e della retro-commisura. Fa parte dei disordini orali potenzialmente maligni capace di progredire in forme displastiche e neoplastiche. Pertanto, la diagnosi di certezza richiede l'esecuzione di un'indagine bioptica. Nel dorso linguale può presentarsi clinicamente sottoforma di glossite romboidale mediana, ovvero come un'area simmetrica di colore variabile dal bianco al rosso, a superficie liscia, nodulare o fissurata, localizzata anteriormente alle papille circumvallate.^[18]

La cheilite angolare è caratterizzata dalla formazione di fissurazioni eritematose presenti

in uno od entrambi gli angoli della bocca, solitamente associata ad un'infezione da *C. Albicans* e stafilococchi.

La conformazione delle rughe facciali degli angoli buccali, specialmente nelle persone anziane, portatrici di protesi incongrue, e la riduzione della dimensione verticale creano un microambiente umido favorevole alla colonizzazione batterica e micotica.^[23]

Nella patogenesi sono implicati anche stati carenziali e particolari atteggiamenti comportamentali come il “tic” da umettazione delle labbra.

Il trattamento della candidosi orale prevede l'eliminazione dei fattori predisponenti in associazione a terapia topica e / o sistemica. Le protesi dovrebbero essere pulite e disinfettate quotidianamente, poiché le superfici resinose, irregolari e porose, favoriscono il graduale aumento della colonizzazione micotica. La terapia topica rappresenta il trattamento di prima scelta per forme lievi e va protratta per almeno una settimana dalla scomparsa delle manifestazioni cliniche, mentre quella sistemica è indicata per le forme croniche mucocutanee, forme orali in pazienti immunocompromessi, nei pazienti ad alto rischio di candidosi sistemica e in tutti quei casi in cui la terapia topica non ha avuto esiti risolutivi.^[18]

1.5 Indicazioni terapeutiche dei collutori nelle patologie della mucosa orale, modalità di somministrazione / impiego

I collutori vengono utilizzati come prodotti per l'igiene orale quali presidi sussidiari le tradizionali tecniche di rimozione meccanica quotidiana del biofilm orale. Tuttavia, le formulazioni terapeutiche sono impiegate, per periodi limitati di tempo, variabili per estensione ed intensità della lesione, anche nel trattamento topico di alcune patologie della mucosa orale.^[26]

Generalmente viene utilizzata una quantità pari a 15 - 20 ml di soluzione, diluibile in relazione alla concentrazione dei principi attivi in esso contenuti, per effettuare risciacqui vigorosi della durata minima di 30 secondi, senza ingestione dello stesso.^[12]

Nel trattamento delle malattie parodontali indotte da placca, i collutori sono presidi impiegati nella prevenzione e nella terapia eziologica e di supporto, come sussidio al controllo meccanico di placca batterica, per il raggiungimento di una condizione di pulizia ed assenza di infezione del cavo orale. Pertanto, i collutori sono utilizzati come veicoli per ridurre e risolvere l'infiammazione gengivale e parodontale ed alleviare la sintomatologia dolorosa. Attualmente sia la prevenzione primaria della gengivite, sia la prevenzione primaria e secondaria della parodontite si basano sul raggiungimento di un livello sufficiente di rimozione di placca.^[13]

Fra gli agenti per il controllo chimico di placca possono essere utilizzati collutori a base di enzimi (glucosio ossidasi, aminoglucosidasi); antisettici bisbiguanidi (clorexidina); composti di ammonio quaternario (cloruro di benzilconio, cloruro di cetilpiridinio); fenoli ed oli essenziali (triclosan); fluoruri (fluoruro aminico, fluoruro stannoso); sali metallici (zinco, stagno); agenti ossigenati (perossido di idrogeno); detergenti (sodio laurilsolfato); ipocloriti di sodio. Fra questi, la CHX è l'antisettico più studiato ed efficace nell'inibizione della placca e nella prevenzione della gengivite. Sciacqui con CHX allo 0, 2% (10ml) oppure allo 0, 12% (15ml) protratti per 1 minuto, 2 volte al giorno, sono in grado di inibire la formazione di placca e lo sviluppo della gengivite. Indipendentemente dal veicolo di somministrazione e dalla formulazione, la CHX va impiegata 30 minuti dopo l'utilizzo di qualsiasi altro prodotto per evitare possibili interazioni e inattivazioni reciproche. Essa presenta azione antimicrobica ad ampio spettro contro batteri Gram-

positivi e Gram-negativi e miceti del genere Candida, ed azione batteriostatica persistente fino ad un massimo di 12 ore, in assenza di tossicità sistemica.^[8]

Nel trattamento topico della mucosite da farmaci antitumorali e da radioterapia, in relazione all'estensione e alla gravità della patologia, possono essere effettuati sciacqui con acqua e bicarbonato di sodio, sciogliendo 5 ml di bicarbonato in 250 ml di acqua. Per alleviare i sintomi da stomatodinia lieve sono indicati sciacqui con difenildramina o prometazina sciroppo alla sospensione di 12,5 mg / 5 ml, con magnesio e alluminio idrossido in sospensione, ogni due ore, prima di ogni pasto, se il dolore limita l'alimentazione, e prima di coricarsi. L'utilizzo della prometazina è maggiormente indicato in casi di stomatodinia moderata e / o severa. Inoltre, possono essere associati sciacqui prolungati per due minuti, da effettuare 2 - 3 volte al giorno, con Besametasone in compresse effervescenti da 1 gr.^{[17][7]}

Nelle stomatiti aftose vengono impiegati collutori antimicrobici, solitamente contenenti CHX, corticosteroidi, a base di desametasone in sospensione orale viscosa (0.5 - 1 mg / 5 ml) eseguendo 5 sciacqui giornalieri, e / o antibiotici a base di tetraciclina. In particolare, è stata indicato l'utilizzo di una sospensione orale di tetraciclina alla concentrazione di 250 mg / 5ml, effettuando 4 sciacqui al giorno della durata di circa due minuti, con possibilità di deglutizione della stessa, per tutta la durata della presenza delle lesioni. La maggior parte dei pazienti trae beneficio da tale modalità di trattamento, tuttavia, essa non previene la comparsa di episodi ricorrenti.^[18]

La terapia topica rappresenta la prima scelta nei soggetti affetti da candidosi orale non complicata. Collutori e sospensioni orali a base di nistatina e miconazolo rappresentano le formulazioni maggiormente impiegate. In particolare, nelle forme lievi, sospensioni orali di 100 mg / ml di Amfotericina B possono essere somministrate nella dose di 4 - 5

sciacqui al giorno con 5 - 10 ml di prodotto per circa due minuti. In alternativa, i soggetti immunocompetenti, possono effettuare 4 sciacqui al giorno con 5 -10 ml di sospensione orale di 100.000 unità a base di Nistatina. Nelle forme di candidosi orale moderate o severe il trattamento topico coadiuva quello sistemico. Possono essere somministrati soluzioni orali di fluconazolo e itraconazolo, rispettivamente nella posologia di 200 mg e 100 mg, da utilizzare una volta al giorno. Tali formulazioni si sono dimostrate maggiormente efficaci nel controllo della patologia rispetto alla Nistatina e all'Amfotericina B.^[18]

Capitolo 2

2.1 Classificazione dei collutori

Attualmente il miglior antisettico per il cavo orale è rappresentato dalla CHX, sostanza dalle proprietà battericide e batteriostatiche, attiva contro organismi Gram-positivi, Gram-negativi, anaerobi facoltativi, aerobi e lieviti. Il suo meccanismo d'azione è dose-dipendente poiché a basse concentrazioni possiede azione batteriostatica, mentre a concentrazioni più elevate (0,12% - 0,20%) è un agente battericida. Non presenta effetto sporicida, ma risulta efficace nella prevenzione della formazione di spore. Essa è disponibile in tre forme: digluconato, acetato e sali cloridrati. Il suo meccanismo d'azione si basa sulla capacità di aumentare la permeabilità della membrana cellulare, causare la coagulazione delle macromolecole e la riduzione dell'adesione di *Porphyromonas gingivalis* alle cellule epiteliali.

Collutori a base di CHX hanno dimostrato di poter causare pigmentazioni di colore brunastro a carico delle superfici dentali, della lingua, delle mucose orali e dei restauri in resina. Altri effetti collaterali associati ad un uso prolungato di tale molecola sono rappresentati dall'alterazione dei sapori, specialmente salato ed amaro, l'esfoliazione delle mucose, conseguente ad un alto dosaggio, e l'incremento della formazione di tartaro sopragengivale. Inoltre, una prolungata esposizione in vitro alla CHX, induce la farmacoresistenza in alcuni ceppi microbici orali, suggerendo l'utilizzo del collutorio per periodi di tempo limitati. Tuttavia, la CHX è considerata una sostanza sicura in quanto non ci sono evidenze della formazione di sostanze cancerogene o alterazioni teratogene a lungo termine. ^{[7] [10] [27] [28]}

Un'altra categoria di collutori è rappresentata da prodotti a base di cetilpiridinio (CPC),

utilizzato come agente antisettico nei prodotti per l'igiene orale da oltre 50 anni.

Il cetilpiridinio cloruro è un composto anfifilico quaternario con attività antimicrobica, favorita dalla sua carica positiva che ne promuove il legame alla membrana batterica, capace di provocare la rottura della membrana stessa con conseguente dispersione dei componenti intracellulari e di ridurre l'adesione batterica alle superfici. Il CPC si è dimostrato moderatamente efficace nel ridurre placca dentale e la gengivite, specialmente se impiegato per lunghi periodi di tempo (6 mesi), piuttosto che per periodi di follow-up intermedi (3 mesi).

Anche il CPC cloruro può determinare la comparsa di pigmentazioni dentali estrinseche dose-dipendenti, di entità inferiore alla CHX. Inoltre, nonostante sia incluso in una vasta gamma di prodotti per l'igiene orale, andrebbe considerato il potenziale rischio di resistenza riconducibile propriamente al suo ampio impiego.^{[7] [10] [27] [29]}

Nel mondo dell'odontoiatria una classe altamente impiegata di collutori è rappresentata da prodotti a base di composti fluorati.

Il fluoruro di sodio (NaF) ed il fluoruro stannoso (SnF_2) sono le molecole più utilizzate nella composizione di tali prodotti, indicati per la prevenzione e la terapia della patologia cariosa. Infatti, tali molecole sono in grado di inibire la demineralizzazione acido-indotta e di favorire la remineralizzazione dello smalto parzialmente demineralizzato durante le prime fasi della patologia cariosa in presenza di calcio e ioni fosfato provenienti dalla saliva. L'idrossiapatite, di cui è composto principalmente lo smalto dentale nativo, viene infatti sostituita grazie ai composti fluorati da fluoroapatite e fluoroidrossiapatite, più resistenti all'attacco acido derivante dal metabolismo batterico.

Fra gli effetti collaterali, il rischio di pigmentazione della superficie dentale è ridotto nelle formulazioni che prevedono il supplemento di esametafosfato.

I collutori contenenti fluoro sono controindicati nei bambini di età inferiore ai 6 anni a causa del rischio di ingestione.^{[7] [10] [27] [30]}

I collutori a base oli essenziali sono composti da una precisa miscela di timo, eucalipto, mentolo e salicilato di metile in soluzione alcolica. Sono considerati una delle migliori alternative alla CHX per il controllo della placca e per la riduzione della moltiplicazione, dell'aggregazione e della patogenicità batterica. Infatti, gli oli essenziali ad alte concentrazioni inducono la rottura della parete cellulare con precipitazione delle proteine, mentre a concentrazioni inferiori determinano l'inattivazione degli enzimi essenziali. Inoltre, i collutori a base di oli essenziali svolgono un'attività antinfiammatoria, di inibizione delle prostaglandine ed antiossidante.

Il loro sapore potrebbe risultare sgradevole e poco tollerabile in alcuni soggetti ed è stato dimostrato il possibile rischio di pigmentazione dentale.

Sono controindicati nei bambini per rischio di ingestione ed in pazienti affetti da patologie della mucosa orale a causa del loro contenuto di etanolo.^{[7] [10] [27]}

Attorno al 1980 è stata sviluppata un'altra tipologia di collutori a base di delmopinolo, un amminoalcol capace di ridurre gli indici di placca e la gengivite.

Questa molecola, fungendo da superficie attiva, crea un ambiente che ostacola l'adesione dei microrganismi al biofilm batterico. Inoltre, esercita la propria azione sulla produzione acida dei batteri orali, favorendo la formazione di una microflora maggiormente associata ad uno stato di salute gengivale.

La sua efficacia unitamente al basso rischio di pigmentazione dentale fanno sì che il delmopinolo possa rappresentare una valida alternativa alla CHX nel controllo della placca batterica.^{[10] [27] [31]}

Il triclosan è un composto antisettico non ionico con proprietà antinfiammatorie,

antibatteriche ed antimicotiche, pertanto, viene utilizzato in numerosi dentifrici e collutori. L'azione antinfiammatoria è mediata dalla riduzione dei livelli dei mediatori dell'infiammazione come prostaglandine e leucotrieni, inibendo sia la ciclo-ossigenasi sia la lipossigenasi.

Grazie al suo ampio spettro di efficacia antimicrobica ed antimicotica, il triclosan è particolarmente indicato in pazienti con protesi removibili o con infezione da HIV, categorie a maggior rischio di sviluppare e manifestare un'infezione da candida.

Il triclosan non risulta essere nocivo per l'uomo e per l'ambiente; tuttavia, il suo utilizzo è stato recentemente messo in esame dalla Food and Drug Administration e limitato dall'Unione Europea.^{[7] [10] [27]}

Negli ultimi anni i collutori contenenti composti naturali, ad esclusione degli oli essenziali, hanno mostrato un importante aumento della richiesta da parte dei mercati e della comunità professionale, e con esso quello della comunità scientifica. Diversi elementi naturali come piante, estratti marini e microrganismi hanno dimostrato di possedere attività antimicrobiche, antivirali, antinfiammatorie ed antiossidanti. Nel cavo orale agiscono riducendo l'adesione batterica alle superfici dentali e ai materiali da restauro e causando l'esplosione ossidativa dei neutrofili; pertanto, risultano prodotti promettenti nella prevenzione e nel trattamento delle patologie gengivali.

I composti naturali vengono utilizzati singolarmente, in miscele o in combinazione con altri prodotti sintetici, generando una grande varietà di formulazioni possibili ed ostacolando l'attribuzione del risultato clinico esclusivamente agli agenti erboristici o chimici. Inoltre, i dati scientifici riguardanti i loro effetti collaterali sono ancora molto limitati.^[27]

L'acido ialuronico rappresenta il principale componente della matrice extracellulare del

tessuto connettivale, del fluido sinoviale, del mesenchima embrionale e di numerosi altri tessuti corporei. Svolge un ruolo fondamentale nella risposta infiammatoria e nella guarigione di lesioni orali croniche e/o acute, specialmente in quelle di tipo parodontale. Clinicamente, i collutori a base di acido ialuronico, grazie alle loro proprietà viscoelastiche, consentono la formazione di un film superficiale sulla mucosa orale, ostacolando la penetrazione di virus e batteri all'interno del tessuto.

Recentemente le formulazioni a base di acido ialuronico sono state sviluppate per somministrazione topica dello stesso come trattamento coadiuvante nelle malattie gengivali. Si sono dimostrati efficaci nel miglioramento degli indici di placca, del sanguinamento e del fluido crevicolare gengivale, oltre che nel trattamento delle ulcere da stomatite aftosa ricorrente e nelle malattie parodontali.^{[27] [32]}

I collutori con funzione antinfiammatoria contengono sostanze come flurbiprofene, ibuprofene, diclofenac e ketoprofene. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono capaci di interferire con la via della ciclo-ossigenasi del metabolismo dell'acido arachidonico e di inibire la formazione di metaboliti pro-infiammatori come prostaglandine e leucotrieni. Studi scientifici hanno dimostrato che possono essere utilizzati per ridurre i sintomi dell'infiammazione gengivale e la sintomatologia dolorosa ad essa correlata.

Il principale vantaggio di utilizzare questi farmaci in formulazione topica è quello di poter avere accesso ad una maggiore concentrazione locale rispetto all'uso sistemico e la riduzione al minimo degli effetti collaterali.^{[33] [34] [35] [36]}

Capitolo 3

3.1 Fitoterapia ed *Uncaria tomentosa*

Al giorno d'oggi la fitoterapia, ossia la disciplina medica che si occupa dell'utilizzo di piante medicinali e dei suoi derivati chimici, è sempre maggiormente richiesta da parte dei pazienti e dei professionisti della salute dato la semplicità di accesso ad essa, i costi contenuti, le reazioni avverse minime e soprattutto, se applicata correttamente, per la bassa tossicità.^[37]

Fra le piante ad uso medicale vi è l'*Uncaria tomentosa*, appartenente al genere *Uncaria* e facente parte della famiglia delle *Rubiaceae*. Si tratta di un arbusto rampicante che può raggiungere un'altezza attorno ai 20 metri, con fusto legnoso e foglie coperte di lanuggine, da qui "tomentosa". Le proprietà di questa pianta medicinale sono conosciute da secoli, grazie all'uso che ne facevano alcune comunità indigene native del Perù. Essa veniva considerata una valida alternativa nel trattamento di vari disturbi infiammatori, tanto da supporre che potesse influenzare la comunicazione tra la dimensione fisica e spirituale degli esseri umani.

La sopracitata specie, conosciuta anche come "Uña de gato" o "artiglio di gatto" a causa delle spine fortemente ricurve dei suoi rami, è individuabile solamente in America Centrale e in Sud America.

Gli innumerevoli usi terapeutici ad essa associati derivano prevalentemente da decotti, estrazione idroalcolica ed estratto secco della corteccia dello stelo o della radice di questa grande pianta.

La civiltà indigena la utilizzava per il trattamento di febbre, ascessi, reumatismi, artrite, disturbi gastrointestinali, malattie neurodegenerative, neoplasie, infezioni microbiche,

infiammazioni e molte altre condizioni.^{[38] [39] [40]}

L'*Uncaria tomentosa* contiene nella sua corteccia alcaloidi derivati dell'oxindolo, come la mitrafillina, un alcaloide ossindolico pentaciclico dalle proprietà antimicotiche, immunostimolanti ed antinfiammatorie, oltre che flavonoidi, responsabili dell'attività antibatterica ed antimicotica, e glicosidi dell'acido chinolinico, con proprietà antivirali.

Gli alcaloidi ossindolici presenti nell'*Uncaria tomentosa* promuovono la fagocitosi da parte di neutrofili e macrofagi tissutali e l'Uncarina F, un altro alcaloide in essa presente, inibisce o diminuisce l'accrescimento cellulare delle cellule neoplasiche maligne.

L'azione antinfiammatoria è dovuta al fatto che l'*Uncaria tomentosa* è in grado di inibire l'espressione del TNF-alpha, noto per stimolare la reazione di fase acuta del processo infiammatorio.^{[37] [38] [41]}

Nella medicina tradizionale è stato documentato che i gruppi indigeni usano la pianta principalmente sotto forma di decotto, facendo bollire 20g di corteccia della radice in 1L di acqua per 45 minuti e decantando successivamente il liquido ottenuto, ottenendo un dosaggio utilizzabile per circa 10 giorni.

Attualmente l'impiego di *Uncaria tomentosa* rappresenta una terapia complementare o alternativa. La recente letteratura suggerisce una dose orale giornaliera variabile dai 100 ai 1000 mg, poiché si con questa dose si presume un'assunzione minima di alcaloidi pari a 10-30 mg.^[42]

Studi tossicologici dimostrano come in adeguate dosi l'*Uncaria tomentosa* non manifesta alcuna tossicità. Tuttavia, fra gli effetti avversi dell'*Uncaria tomentosa* sono stati riportati disturbi digestivi che si possono contrastare diminuendo la dose o sospendendo la somministrazione ed il suo utilizzo è controindicato durante la gravidanza poiché

potrebbe ridurre i livelli plasmatici di estradiolo e progesterone.^[38]

3.2 Indicazioni terapeutiche della *Uncaria tomentosa* nelle patologie della mucosa orale

L'infezione orale da candida correlata all'utilizzo di protesi dentali prende il nome di stomatite da protesi, una reazione infiammatoria ai tessuti di supporto della protesi associata ad iperemia, edema e talvolta accompagnata da petecchie emorragiche.

Comunemente come trattamento alla stomatite orale vengono impiegati farmaci antimicotici quali la nistatina, il clotrimazolo od il miconazolo insieme ad istruzioni di igiene orale domiciliare.

La resistenza farmacologica e la tossicità dei farmaci sistemici hanno portato all'identificazione di trattamenti alternativi, compreso l'utilizzo di *Uncaria tomentosa*.

Studi clinici hanno mostrato come l'utilizzo di un gel al 2% di *Uncaria tomentosa* unitamente ad adeguate e quotidiane manovre di igiene orale, risulti essere una valida alternativa contro la stomatite da protesi, efficace al pari del miconazolo. L'estratto idroalcolico di *Uncaria tomentosa* al 100% ha infatti dimostrato anche in vitro un'attività inibitoria nei confronti di colonie di *Candida albicans* pari alla nistatina. Tuttavia, sono necessarie altre analisi per dimostrare che il gel sia il solo responsabile nella riduzione della carica fungina.^{[41] [37]}

Durante la risposta infiammatoria osservata nella parodontite vengono attivate le difese dell'immunità innata contro i patogeni parodontali, sono implicati quindi neutrofili polimorfonucleati (PMN), macrofagi, linfociti T e linfociti B, che vanno a stimolare la produzione dei mediatori dell'infiammazione. Mediatori come TNF- α , IL-1 β , IL-6 ed altri, inducono l'attivazione degli osteoclasti con conseguente perdita ossea.

Per questo è stato recentemente indagato il possibile effetto terapeutico dell'estratto di *Uncaria tomentosa* in un modello sperimentale di parodontite, mostrando la capacità di attenuare i parametri clinici normalmente utilizzati nel definire la severità della malattia parodontale, riducendo l'infiammazione dei tessuti ed andando ad inibire l'osteoclastogenesi e l'attività degli osteoclasti limitando conseguentemente il riassorbimento osseo.^[43]

OBIETTIVO DELLO STUDIO

La placca dentale è definita come un aggregato di microorganismi e polimeri adesi alla superficie dentale in grado di provocare uno stato di infiammazione e di immunodeficienza del parodonto, attraverso un meccanismo diretto, producendo tossine e metaboliti, ed un danno indiretto, attraverso la liberazione di proteine infiammatorie e l'invasione delle cellule epiteliali.

Ancora oggi, una percentuale significativa della popolazione non raggiunge un livello sufficiente di rimozione di placca imputabile all'incapacità di attenersi alle raccomandazioni e / o alla mancanza di destrezza nello svolgimento delle pratiche di pulizia dentale quotidiana.

Pertanto, l'impiego aggiuntivo di agenti chimici sembrerebbe rappresentare un sussidio soddisfacente al raggiungimento di una condizione di pulizia ed assenza di infezione del cavo orale.

I collutori rappresentano i veicoli maggiormente utilizzati e tali formulazioni terapeutiche sono impiegate, per periodi limitati di tempo, variabili per estensione ed intensità della lesione, anche nel trattamento topico di alcune patologie della mucosa orale, come candidosi orale, mucositi oro-faringee e stomatiti orali.

Attualmente il miglior antisettico per il cavo orale è rappresentato dalla CHX, impiegata nella terapia elettiva e nella prevenzione delle patologie parodontali e della mucosa orale. Tuttavia, i suoi effetti indesiderati ne limitano l'utilizzo prolungato. Inoltre, altri agenti antimicrobici, largamente impiegati nel trattamento delle patologie della mucosa orale, possono indurre resistenza farmacologica. Pertanto, sono stati sviluppati nuovi presidi a composizione sintetica e nuove formulazioni naturali in grado di superare tali criticità.

In particolare, l'Uncaria tomentosa, pianta fitoterapica con proprietà immunostimolanti, immunomodulanti, antifungine, antiflogistiche ed antidolorifiche, largamente impiegata nel trattamento di stati immuno-infiammatori sistemici, ha dimostrato di possedere attività antimicrobiche ed antifungine, verso patogeni orali, *in vitro* ed *in vivo*.

Questo studio si prefigge di valutare l'efficacia clinica di due tipologie di collutorio (collutorio a base di Uncaria tomentosa e collutorio a base di composti fluorati) nel controllo della placca batterica e nel mantenimento della salute parodontale, e la qualità di essi percepita, in un campione di soggetti anziani sottoposti a terapia parodontale non chirurgica, in un periodo di tempo pari a 28 giorni.

MATERIALI E METODI

Disegno di studio

Lo studio clinico monocentrico, randomizzato bilanciato (1:1), in doppio cieco, a gruppi paralleli, è stato condotto presso il Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche e Odontostomatologiche dell'Università Politecnica delle Marche di Ancona.

Partecipanti

Lo studio ha arruolato esclusivamente soggetti volontari soddisfacenti i criteri di inclusione ed esclusione che abbiano espresso il proprio consenso informato per la partecipazione al trial.

Criteri di inclusione

- Età \geq 65 anni;
- Soggetti con diagnosi di salute parodontale, gengivite e / o parodontite secondo la Classificazione delle malattie e delle condizioni parodontali e perimplantari, dell'American Academy of Periodontology e dalla European Federation of Periodontology, 2017.

Criteri di esclusione

- Soggetti sottoposti a terapia antibiotica o antimicrobica nelle due settimane precedenti l'inizio dello studio;
- Soggetti sottoposti a terapia chirurgica parodontale e/o implantare nel semestre precedente l'inizio dello studio;

- Diatesi allergica nota ad uno o più componenti dei collutori impiegati nel protocollo di studio;
- Soggetti con capacità motorie o cognitive ridotte e / o alterate che ostacolano le quotidiane procedure di igiene orale;
- Soggetti che non prestano il consenso informato.

Criteria di uscita dallo studio

Ogni partecipante è stato libero di abbandonare spontaneamente lo studio in qualunque momento. Inoltre, sono stati esclusi individui che abbiano manifestato reazioni avverse al presidio o con mancata adesione al programma terapeutico e di follow-up.

Protocollo di studio

Al momento iniziale (t0), i partecipanti sono stati sottoposti a visita odontostomatologica, eseguendo la raccolta anamnestica dei dati, remoti e prossimi, ed un attento esame obiettivo intra- ed extraorale.

I dati anamnestici e clinico-patologici registrati sono riportati nella scheda clinica raccolta dati (Tabella 1).

Dopo la raccolta dei parametri biometrici parodontali (Figura 1), ogni soggetto è stato sottoposto a terapia parodontale non chirurgica con strumenti manuali e ad ultrasuoni, volta al raggiungimento di una condizione di pulizia ed assenza di infezione del cavo orale attraverso la totale rimozione dei depositi molli e duri e dei relativi fattori di ritenzione, istruendo e motivando il paziente al controllo quotidiano ottimale di placca.

In particolare, sono stati rilevati i seguenti parametri biometrici parodontali:

- Indice di placca (PI);

- Profondità di sondaggio (PD);
- Sanguinamento al sondaggio (BoP);
- Mobilità dentale;
- Recessione gengivale;
- Livello di sondaggio dell'attacco;
- Difetti di forcazione.

Per determinare l'indice di placca è stato utilizzato un rivelatore di placca (Mira-2-Ton, Hager & Werken) applicato su ogni superficie dentale e successivamente risciacquato con acqua dal paziente. Sono stati indicati come “positivi” i siti colorati dal rivelatore per la presenza di depositi duri e/o molli.

La profondità di sondaggio, cioè la distanza dal margine gengivale al fondo del solco / della tasca gengivale, è stata misurata con la sonda parodontale PCPUNC15 e tecnica walking probe, in sei siti di ciascun elemento, sul versante linguale / palatale e vestibolare. Per ciascun versante sono stati presi in considerazione il sito distale, centrale, mesiale. Contestualmente alla profondità di sondaggio è stata annotato l'indice di sanguinamento, di tipo dicotomico, registrando i siti presentanti sanguinamento entro 10 secondi dall'inserimento della sonda.

La mobilità dentale è stata valutata esercitando una leggera pressione sul dente con il gambo di uno strumento e manualmente ed è stata classificata attraverso l'indice di Miller (1950):

- Grado 0: mobilità “fisiologica” misurata a livello della corona. Il dente si sposta di 0,1 – 0,2 mm circa all'interno dell'alveolo in direzione orizzontale;
- Grado 1: aumento della mobilità orizzontale coronale, fino ad un massimo di 1 mm;

- Grado 2: aumento rilevabile visivamente della mobilità orizzontale coronale, maggiore di 1 mm;
- Grado 3: grave mobilità della corona dentale sia in direzione orizzontale sia verticale, tale da ostacolare la funzionalità del dente stesso.

Il livello di sondaggio dell'attacco, ovvero la distanza dalla giunzione amelocementizia al fondo sondabile della tasca gengivale / parodontale, è stato valutato con sonda graduata, per ogni superficie dentale. Il suo calcolo ha richiesto la misurazione della distanza fra il margine gengivale libero e la giunzione amelocementizia.

Il coinvolgimento della forcazione è stato analizzato tramite sonda di Nabers (sonda parodontale curva e graduata a 3 mm) e classificata in gradi in base alla profondità di penetrazione, secondo l'indice di forcazione:

- Grado I: profondità di sondaggio orizzontale ≤ 3 mm da 1 o 2 accessi;
- Grado II: profondità orizzontale > 3 mm in massimo 1 accesso e/o in combinazione con un Grado I;
- Grado III: profondità di sondaggio orizzontale > 3 mm in 2 o più accessi.

La terapia meccanica non chirurgica consiste nella strumentazione meccanica, sopra e sottogengivale, delle superfici radicolari, allo scopo di renderle biologicamente compatibili con i tessuti parodontali mediante l'eliminazione dei depositi duri e molli. Il trattamento è stato eseguito con strumenti manuali e ad ultrasuoni. In particolare, in prima fase di seduta è stato utilizzato l'ablattore piezoelettrico EMS con inserti standard al fine di rimuovere i depositi di tartaro, mentre in seconda fase di seduta sono stati impiegati scalers e curettes sito-specifiche (Hu-Friedy) per la strumentazione manuale sopra e sottogengivale.

A ciascun paziente sono state fornite istruzioni di igiene orale domiciliare sulla base delle rispettive condizioni orali, ponendo per ognuno il limite minimo di uno spazzolamento quotidiano di 2 volte al dì con spazzolino manuale o elettrico, per almeno 2 minuti. La tecnica di spazzolamento e l'utilizzo dei vari presidi domiciliari aggiuntivi quali il filo interdentale e lo scovolino sono stati consigliati sulla base dell'abilità manuale del paziente e delle condizioni di igiene orale.

Infine, i pazienti sono stati provvisti del collutorio su bottigliette anonime con le relative istruzioni di utilizzo.

Al Gruppo 1 è stato somministrato il collutorio OralSed®. Il suo principio attivo è rappresentato dal fitocomplesso di estratto secco di corteccia di *Uncaria tomentosa*, titolata al 3% in alcaloidi derivanti dall'oxindolo. Ai pazienti è stato prescritto uno sciacquo con 10 ml di prodotto puro, 2 volte al giorno (mattina e sera), per un minimo di 30 secondi, per una settimana. Ai pazienti è stato indicato di utilizzare il collutorio dopo le normali manovre di igiene orale domiciliare e di non risciacquare con acqua dopo aver utilizzato il prodotto.

Il collutorio Meridol®, somministrato ai pazienti del Gruppo 2, contiene la particolare combinazione brevettata di fluoruro amminico / fluoruro stannoso che inattiva a lungo i residui di placca e ne contrasta la riformazione, aiutando a proteggere le gengive ed a mantenerle sane.

Ai pazienti è stato consigliato uno sciacquo una volta al giorno (mattina o sera) dopo le manovre di igiene orale domiciliare, con 10 ml di prodotto, per un minimo di 30 secondi, per una settimana, senza risciacquo con acqua.

Infine, ai partecipanti è stato consegnato un questionario di qualità percepita al fine di poter esprimere il loro giudizio di gradimento in riferimento al collutorio utilizzato (Tabella 3).

A distanza di 28 giorni dalla terapia parodontale non chirurgica (t1), i pazienti sono stati sottoposti a visita odontostomatologica di controllo, nella quale sono stati rivalutati i parametri biometrici parodontali ed è stato ritirato il questionario di qualità percepita.

Outcomes

Outcomes primari

- Profondità di sondaggio;
- Full Mouth Plaque Score (FMPS): percentuale di placca dentale sul totale dei siti (sei per ciascun dente); rappresenta il valore derivante dal rapporto fra i siti intaccati da placca ed i siti totali, moltiplicato per 100;
- Full Mouth Bleeding Score (FMBS): percentuale di sanguinamento al sondaggio sul totale dei siti (sei per ciascun dente); rappresenta il valore derivante dal rapporto fra i siti con sanguinamento ed i siti totali, moltiplicato per 100.

Outcomes secondari

- Percezione e soddisfazione di utilizzo del collutorio a fine trattamento.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata condotta al fine di stabilire differenze significative dei parametri parodontali fra il tempo t0 (inizio dello studio) ed il tempo t1 (rivalutazione), rispettivamente nel Gruppo 1 e nel Gruppo 2. Analogamente, sono state studiate le differenze dei parametri parodontali fra il Gruppo 1 ed il Gruppo 2, sia al tempo t0, sia al tempo t1. Le analisi statistiche sono state eseguite con il software statistico GraphPad Prism versione 7.00. Le differenze tra i due gruppi sono state stabilite mediante il Mann-Whitney U test, mentre le variazioni dei parametri parodontali nei singoli gruppi sono state stabilite con il Wilcoxon matched-pairs signed rank test. Il livello di significatività è stato considerato $P < 0,05$.

Scheda clinica raccolta dati

Codice paziente:
consegna _____

Data di

Parte 1 - Dati anagrafici

Età	... anni
Sesso	<input type="checkbox"/> Maschio <input type="checkbox"/> Femmina
Livello di istruzione	<input type="checkbox"/> Licenza elementare/media <input type="checkbox"/> Diploma di scuola superiore <input type="checkbox"/> Diploma di laurea
Occupazione	<input type="checkbox"/> Dipendente <input type="checkbox"/> Libero professionista <input type="checkbox"/> Disoccupato <input type="checkbox"/> Pensionato <input type="checkbox"/> Studente
Fumo	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Se sì, quante sigarette al giorno?	N° ... sigarette
Se sì, da quanti anni fuma?	N° ... anni
Alcol	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Se sì, quanti bicchieri al giorno?	N° ... bicchieri

Parte 2a - Anamnesi patologica remota e prossima

È allergico/a?	<input type="checkbox"/> Sì, allergico a <input type="checkbox"/> No
Soffre di patologie del sangue (es: coagulopatie)?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Soffre di patologie autoimmunitarie?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Soffre di diabete?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Soffre di patologie cardiovascolari (es: infarto del miocardio, ipertensione)?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
È attualmente/è stato in passato un paziente oncologico?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No

Soffre di patologie gastrointestinali (es: reflusso gastroesofageo, ulcera gastrica)?	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No
Soffre di patologie respiratorie (es: asma)?	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No
Soffre di patologie neurologiche (es: Alzheimer, Parkinson)?	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No
Soffre di patologie renali?		
Assume dei farmaci?	<input type="checkbox"/> Sì	<input type="checkbox"/> No
Se sì, quali?		
.....		

Parte 2b - Anamnesi odontostomatologica

Motivo della visita?	<input type="checkbox"/> Visita programmata <input type="checkbox"/> Urgenza <input type="checkbox"/> Visita di controllo <input type="checkbox"/> Igiene dentale
Data dell'ultima visita odontoiatrica?	
Nota sanguinamento gengivale spontaneo o quando lava i denti?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Prova sensibilità dentale?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Riferisce problemi di alitosi?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Con quale frequenza usa lo spazzolino durante il giorno?	<input type="checkbox"/> 1 volte <input type="checkbox"/> 2 volte <input type="checkbox"/> 3 volte <input type="checkbox"/> >3 volte
Usa altri presidi domiciliari (filo interdentale, scovolino...)?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Usa il collutorio?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Se sì, con quale frequenza lo usa durante il giorno?	<input type="checkbox"/> 1 volte <input type="checkbox"/> 2 volte <input type="checkbox"/> >2 volte
Quando tempo tiene il collutorio in bocca per lo sciacquo?	<input type="checkbox"/> Meno di 1 minuto <input type="checkbox"/> Più di 1 minuto
Prova una sensazione di secchezza del cavo orale?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Prova una sensazione di bruciore al cavo orale?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No

Altro da segnalare:

Parte 3 - Esame obiettivo del cavo orale

Numero di denti naturali: ...

Presenza di depositi di tartaro: Sì
 No

Numero di denti otturati: ...

Numero di denti cariati: ...

Numero di denti mancanti: ...

Indice di sanguinamento gengivale: ...

Indice di placca: ...

Protesi mobile: Sì
 No

Protesi fissa: Corona singola
 Ponte
 Impianto

Dispositivi ortodontici Sì
 No

Mobilità dentale Grado 0
 Grado 1
 Grado 2
 Grado 3

Lesioni cavo orale:

Tabella 1. Scheda clinica raccolta dati.

Cartella Parodontale

	18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
Mobilità	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Implanto																
Forcazione																
Sanguinamento al sondaggio																
Placca																
Margine gengivale	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Profondità di sondaggio	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Buccale																
Palatale																
Margine gengivale	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Profondità di sondaggio	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placca																
Sanguinamento al sondaggio																
Forcazione																
Commento																
<p>Media prof. di sondaggio = 0 mm Media livello di attacco = 0 mm 0% Placca 0% Sanguinamento al sondaggio</p>																
Commento																
Furcazioni																
Sanguinamento al sondaggio																
Placca																
Margine gengivale	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Profondità di sondaggio	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Linguale																
Buccale																
Margine gengivale	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Profondità di sondaggio	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Placca																
Sanguinamento al sondaggio																
Forcazione																
Implanto																
Mobilità	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

Figura 1. Cartella Parodontale.

Questionario di qualità percepita

Codice paziente:
consegna _____

Data di

Percezione e soddisfazione utilizzo del collutorio a fine trattamento

Qual è il suo giudizio in merito al sapore del collutorio?	<input type="checkbox"/> Sgradevole <input type="checkbox"/> Neutro <input type="checkbox"/> Gradevole <input type="checkbox"/> Non so/nessuna opinione
Il suo utilizzo ha alterato in qualche modo il sapore di cibi e bevande?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
È stato utile nel ridurre l'accumulo di placca?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
È stato utile nel ridurre il sanguinamento gengivale?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Le sembra che le sue gengive siano meno arrossate?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
È stato utile nel migliorare l'alitosi?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
L'utilizzo del collutorio le ha dato una sensazione di freschezza in bocca?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Per quanto tempo il sapore del collutorio rimane in bocca dopo lo sciacquo? minuti	
L'utilizzo del collutorio le ha causato particolari problemi o fastidi?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Continuerebbe con l'utilizzo di questo collutorio?	<input type="checkbox"/> Sì <input type="checkbox"/> No
Qual è il suo giudizio complessivo di questo collutorio?	<input type="checkbox"/> 1 (pessimo) <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 (ottimo)

Data di ritiro _____

Tabella 2. Questionario di qualità percepita.

RISULTATI

Flusso di partecipanti

Dei 26 soggetti eleggibili, 20 individui hanno soddisfatto i criteri di inclusione ed esclusione: quattro pazienti sono stati esclusi dal trial poiché non rispondenti ai criteri di inclusione, mentre due pazienti non hanno prestato il loro consenso a partecipare allo studio. In particolare, tre soggetti hanno dichiarato di essersi sottoposti, presso altra sede, a terapia chirurgica implantare nel semestre precedente l'inizio dello studio, mentre un paziente di aver eseguito terapia antibiotica per altre cause nella settimana precedente l'inizio del trial. I soggetti arruolati sono stati casualmente randomizzati ed assegnati al Gruppo 1 (10 pazienti) o al Gruppo 2 (10 pazienti). Nessun partecipante ha abbandonato lo studio od è stato perso al follow-up.

Il diagramma di flusso dello studio clinico randomizzato, CONSORT 2010, è rappresentato in Figura 2.

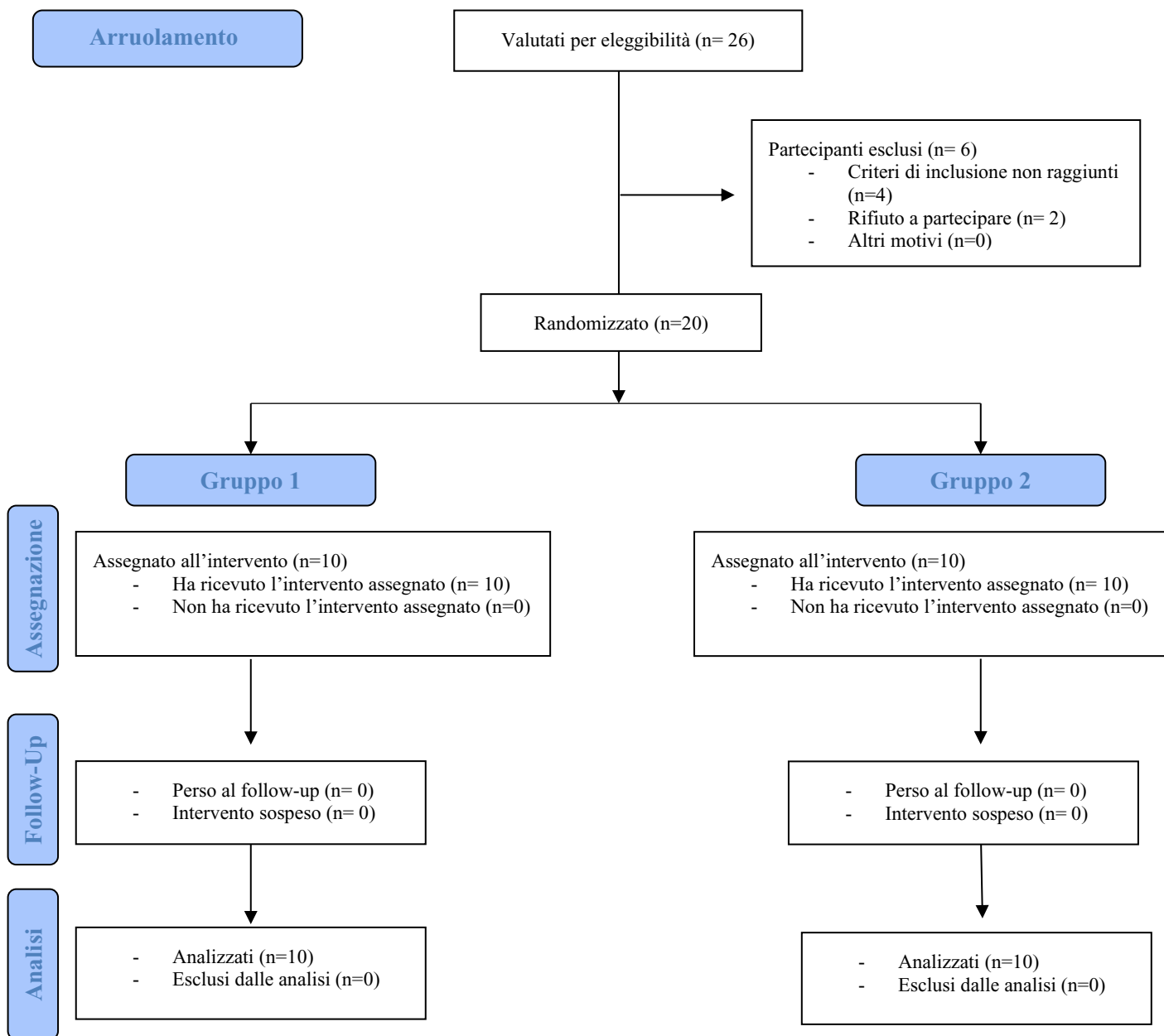


Figura 2. Diagramma di flusso studi clinici randomizzati, CONSORT 2010.

Caratteristiche cliniche e demografiche dei partecipanti

L'età dei soggetti arruolati risulta variabile fra i 65 e gli 87 anni, con un'età media pari a $74,8 \pm 6,7$ anni, al momento di inizio dello studio. Il genere maggiormente rappresentato è quello maschile (11 soggetti), con un rapporto maschi: femmine pari a 1,2:1.

Considerando l'abitudine tabagica, i pazienti sono stati classificati in ex fumatori (sospensione della abitudine tabagica da almeno 20 anni; n=7), non fumatori (n=11), fumatori occasionali (< 10 sigarette / dì; n=2), fumatori moderati (10 – 20 sigarette / dì; n=0) e forti fumatori (> 20 sigarette / dì; n=0).

Concluso l'iter diagnostico, 6 pazienti hanno mostrato una condizione di salute gengivale e parodontale, mentre è stata posta diagnosi di gengivite e parodontite rispettivamente in 5 ed in 9 soggetti. Analizzando le caratteristiche clinico demografiche sulla base della randomizzazione, nel Gruppo 1, il range di età dei pazienti è risultato variabile fra i 66 ed i 87 anni, con età media pari a $76,2 \pm 7,4$ anni e paritario rapporto di genere, (maschi: femmine = 1:1). Nel Gruppo 1 non sono presenti pazienti fumatori, mentre il 50% di essi consuma moderatamente (≤ 2 unità / dì) alcolici. Ipertensione arteriosa e diabete mellito sono le patologie sistemiche più frequentemente riscontrate, diagnosticate rispettivamente nel 40% dei soggetti.

Valutando lo status di igiene orale, esclusivamente un paziente dispone di un'igiene orale ottima e solamente due di una buona igiene orale, mentre in 7 soggetti è stata registrata una scarsa condizione igienica. Nel 70% dei casi è stata diagnosticata una patologia parodontale: gengivite (n=4) e parodontite (n=3).

Nel Gruppo 2 il rapporto maschi: femmine è risultato pari a 1.5:1, con età media pari a $73,4 \pm 6,7$ anni, variabile fra i 65 e gli 83 anni. Solamente il 20% dei soggetti è fumatore (fumatore occasionale=2) e consuma moderatamente alcolici (n=2). Le patologie

sistemiche più frequentemente diagnosticate sono l'ipertensione arteriosa (n=5) ed il diabete mellito (n=2).

Il 70% dei soggetti presenta un'igiene orale scarsa (n=7), il 20% possiede una buona igiene orale e solamente un paziente presenta un'ottima condizione igienica. La malattia parodontale è stata diagnosticata in sei soggetti, mentre una condizione di salute parodontale è stata registrata in altri tre.

Le principali caratteristiche clinico-demografiche dei soggetti arruolati sono riportate in Tabella 3.

	Gruppo 1	Gruppo 2
N° pazienti	10	10
Genere		
- M	5	6
- F	5	4
Età (anni)		
- Range	66 – 87	65 – 83
- Media ± DS	76, 2 ± 7,4	73, 4 ± 6,7
Abitudine tabagica		
- Ex fumatore	3	4
- Non fumatore	7	4
- Fumatore occasionale	0	2
- Fumatore moderato	0	0
- Forte fumatore	0	0
Alcol		
- Non consumatore	5	8
- Consumatore occasionale	0	0
- Consumatore moderato	5	2
Patologie sistemiche		
- Ipertensione	4	5
- Diabete	4	2
Igiene orale		
- Scarsa	7	7
- Buona	2	2

- Ottima	1	1
Diagnosi		
- Salute parodontale	3	3
- Gengivite	4	1
- Parodontite	3	6

Tabella 3. Principali caratteristiche clinico-demografiche dei soggetti arruolati secondo randomizzazione. M: maschi; F: femmine; DS: deviazione standard.

Outcomes primari

Dall'analisi statistica dei dati non emergono differenze statisticamente significative riguardanti i parametri parodontali in relazione al genere, abitudine tabagica e consumo di alcolici dei partecipanti, indipendentemente dal Gruppo di studio.

Nel Gruppo 1, la PD (t0) media è risultata pari a $3,7 \pm 1,6$ mm, compresa fra 2 e 6 mm. Al momento della rivalutazione (t1) i rispettivi parametri sono risultati pari a $3,2 \pm 1,6$ mm, con PD compresa fra 1 e 6 mm, e valori al limite della significatività ($p=0,0625$), (Figura 3). Analogamente non sono emerse differenze significative riguardanti il FMBS medio nell'intervallo di tempo studiato ($p=0,6484$). In particolare, il FMBS (t0) medio è risultato pari al $15 \pm 13,8\%$, compreso fra lo 0% ed il 38%, mentre al momento della rivalutazione (t1), tale parametro ha raggiunto il $16 \pm 12,6\%$ (0% - 36%).

Al contrario, il FMPS medio si è significativamente ridotto al follow-up ($p=0,0078$): i valori a t0 ($49 \pm 29,6\%$) sono diminuiti al $47 \pm 27,1\%$ alla rivalutazione (Figura 4).

Analogamente nel Gruppo 2, la PD (t0) media non ha subito variazioni significative ($p=0,6250$), risultando pari a $4,3 \pm 1,8$ mm, con valori compresi fra 2 e 7 mm, e pari a $4,1 \pm 1,6$ mm, variabile fra i 2 ed i 6 mm, rispettivamente a t0 ed a t1 (Figura 5).

Il valore iniziale del FMPS (t0) medio raggiunge il $45 \pm 26,5\%$ (3% - 77%), riducendosi significativamente ($p= 0,0430$) al momento della rivalutazione (media: $44 \pm 26,3\%$;

range: 3% - 73%), (Figura 6). Anche il FMBS medio ha subito una riduzione significativa ($p=0,0078$), diminuendo dal $21 \pm 19,6\%$, (3% - 63%) al $19 \pm 18,7\%$ (2% - 60%), (Figura 7).

Infine, sia al tempo di inizio dello studio (t_0) sia in fase di rivalutazione, non sono state rilevate differenze significative dei parametri parodontali confrontando il Gruppo 1 ed il Gruppo 2 (Figura 8, 9, 10).

I risultati delle analisi statistiche sono riportati in Tabella 4.

	Gruppo 1			Gruppo 2			G1 vs G2
	t_0	t_1	P-value	t_0	t_1	P-value	(t_1) P-value
PD	$3,7 \pm$	$3,2 \pm$	$*p=0,0625$	$4,3 \pm$	$4,1 \pm$	$*p=0,6250$	$**p=0,2107$
(media \pm DS)	1,6 mm	1,6 mm		1,8mm	1,6 mm		
FMBS	$15 \pm$	$16 \pm$	$*p=0,6484$	$21 \pm$	$19 \pm$	$*p=0,0078$	$**p=0,8400$
(media \pm DS)	13,8%	12,6%		19,6%	18,7%		
FMPS	$49 \pm$	$47 \pm$	$*p=0,0078$	$45 \pm$	$44 \pm$	$*p=0,0430$	$**p=0,3238$
(media \pm DS)	29,6%	27,1%		26,5%	26,3%		

Tabella 4. Parametri parodontali, del Gruppo 1 e del Gruppo 2, al tempo iniziale (t_0) e alla rivalutazione (t_1). PD: probing depth; FMBS: full mouth bleeding score; FMPS: full mouth plaque score; G1: Gruppo 1; G2: Gruppo 2.

* Wilcoxon matched-pairs signed rank test; ** Mann-Whitney test.

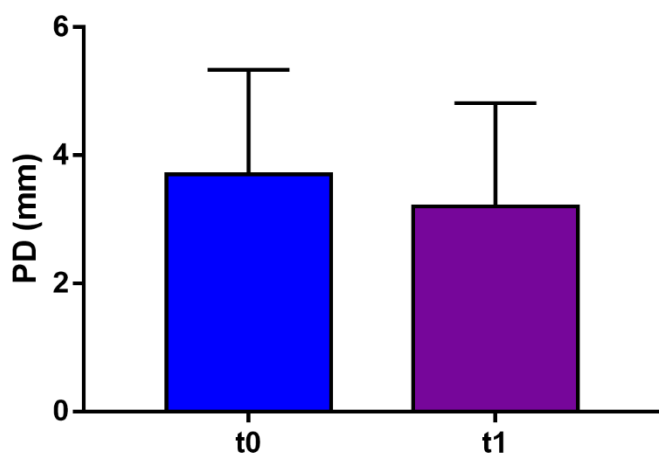


Figura 3. Gruppo 1: Profondità di sondaggio media a t0 e t1.

PD: Probing depth.

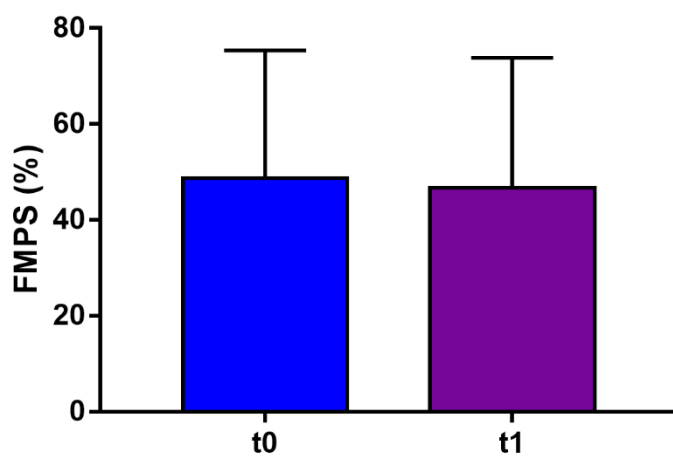


Figura 4. Gruppo 1: Score totale di placca medio a t0 e t1.

FMPS: Full Mouth Plaque score.

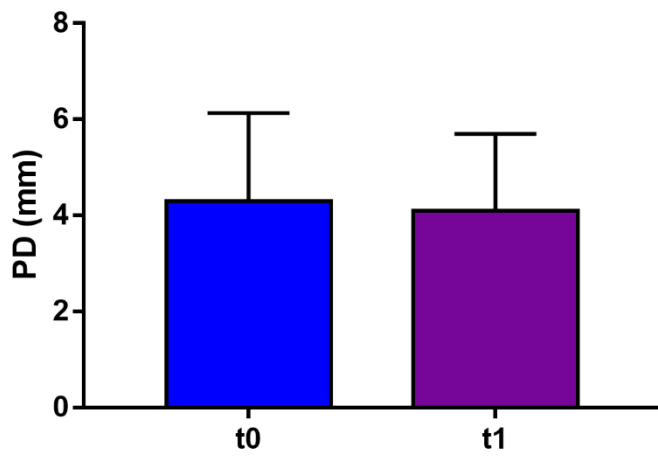


Figura 5. Gruppo 2: Profondità di sondaggio media a t0 e t1.

PD: Probing depth.

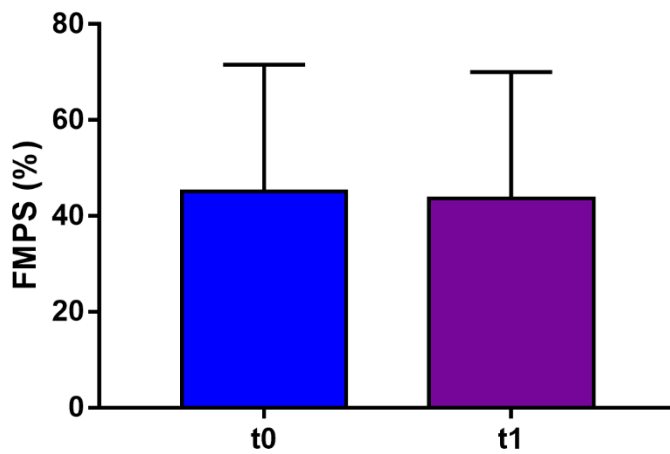


Figura 6. Gruppo 2: Score totale di placca medio a t0 e t1.

FMPS: Full Mouth Plaque score.

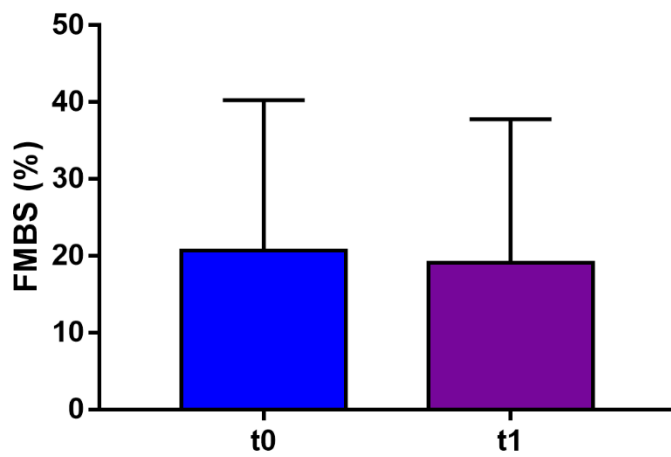


Figura 7. Gruppo 2: Score totale di sanguinamento medio a t0 e t1.

FMBS: Full Mouth Bleeding score.

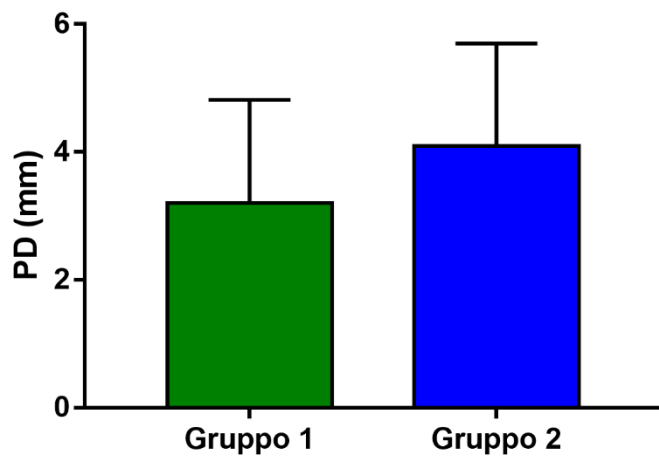


Figura 8. Gruppo 1 vs Gruppo 2: Profondità di sondaggio media a t1.

PD: Probing depth.

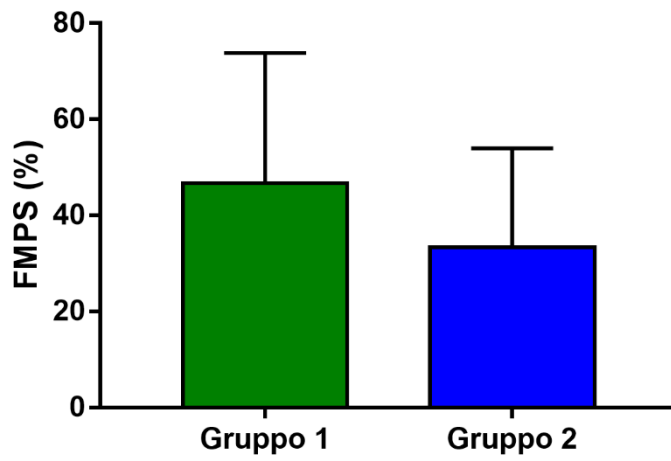


Figura 9 Gruppo 1 vs Gruppo 2: score totale di placca medio a t1.

FMPS: Full Mouth Plaque score.

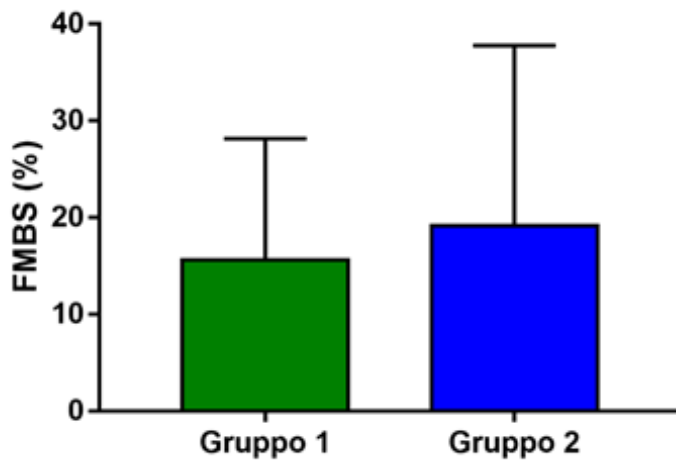


Figura 10. Gruppo 1 vs Gruppo 2: score totale di sanguinamento medio a t1.

FMBS: Full Mouth Bleeding score.

Outcomes secondari

Tutti i partecipanti hanno espresso un giudizio positivo rispetto al collutorio utilizzato, indipendentemente dal tipo. In particolare, il 50% dei soggetti ha espresso un giudizio buono ed il 40% ha mostrato un'ottima percezione. Nel Gruppo 1, la metà dei partecipanti ha espresso un ottimo giudizio, il 40% un giudizio buono ed il restante 10% un giudizio sufficiente. Nel Gruppo 2, il 30% ha manifestato un ottimo grado di soddisfazione, il 60% un grado buono ed il 10% un giudizio sufficiente.

L'80% dei partecipanti ha riportato percezioni positive di freschezza (50%), miglioramento dell'alitosi (30%) e riduzione del sanguinamento gengivale spontaneo (30%). In particolare, nel Gruppo 1, l'80% dei soggetti ha riferito percezioni positive di freschezza (40%), riduzione dell'alitosi (40%) e del sanguinamento (20%). Analogamente nel Gruppo 2, l'80% dei partecipanti ha riferito sensazioni gradevoli di freschezza (50%), miglioramento dell'alitosi (30%) e riduzione del sanguinamento gengivale (40%).

DISCUSSIONE

La fitoterapia è una “disciplina” che studia gli effetti terapeutici dei principi attivi contenuti nelle piante officinali. La loro azione farmacologica è legata alla presenza del “fitocomplesso”, ossia un insieme di sostanze biochimiche composite capaci di regolare varie funzioni dell’organismo. La fitoterapia in odontoiatria prevede l’uso di antibatterici e antinfiammatori di origine vegetale, impiegati nella terapia di patologie parodontali, lesioni micotiche, ulcere aftose, nella detersione dei canali radicolari e nella prevenzione della patologia cariosa.

Una pianta già utilizzata da secoli in medicina tradizionale è l’*Uncaria tomentosa*, arbusto che contiene nella sua corteccia alcaloidi derivati dell’oxindolo e flavonoidi, riconosciuto per le sue proprietà antinfiammatorie, antimicotiche, antibatteriche, antivirali ed immunostimolanti. ^{[37][38][41]}

Negli ultimi decenni, per molte persone, il collutorio è diventato a tutti gli effetti un prodotto imprescindibile dell’igiene orale quotidiana, utilizzato giornalmente come sussidio alla rimozione meccanica del biofilm. Essi sono infatti un veicolo ideale per introdurre sostanze chimiche e sono apprezzati dal pubblico per il loro semplice utilizzo, la facile reperibilità e disponibilità, così come per il loro effetto rinfrescante.

Pertanto, lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l’efficacia clinica di un collutorio a base di *Uncaria tomentosa* nel controllo della placca batterica e nel mantenimento della salute parodontale, come sussidio alla terapia parodontale non chirurgica, confrontando gli esiti ottenuti dal trattamento con un collutorio a base di composti fluorati.

I risultati dello studio clinico randomizzato rivelano l’efficacia clinica del trattamento parodontale non chirurgico e delle pratiche di igiene orale quotidiana, nel miglioramento

e nel mantenimento delle condizioni parodontali, indipendentemente dalla composizione del collutorio somministrato. In particolare, in entrambi i gruppi il valore della PD media e del FMPS medio si sono ridotti al momento della rivalutazione.

Di nota, entrambi i parametri hanno subito una riduzione più marcata nei soggetti trattati con collutorio a base di *Uncaria tomentosa*. Inoltre, nel Gruppo 2 la terapia ha migliorato significativamente anche i livelli di FMBS medio.

Tuttavia, al follow-up, non emergono differenze significative dei parametri parodontali fra il Gruppo 1 ed il Gruppo 2; pertanto, non è attribuibile la superiorità ad alcuno dei presidi somministrati.

L'utilizzo del collutorio è stato fortemente apprezzato da entrambi i gruppi di studio, principalmente per la sensazione di freschezza donata e per la capacità di miglioramento dell'alitosi e riduzione del sanguinamento allo spazzolamento.

Le manovre di igiene orale professionale si sono dimostrate indispensabili per la rimozione dei depositi duri e molli, al fine di eliminare eventuali fattori ritentivi di placca, ridurre la carica microbica del cavo orale e riequilibrarne la flora batterica. Si sono altresì rivelate fondamentali le istruzioni di igiene orale domiciliare impartite a ciascun soggetto. Il collutorio, indipendentemente dalla tipologia somministrata, ha svolto un ruolo coadiuvante le manovre meccaniche, non potendo in alcun modo sostituirsi ad esse.

Attualmente, in letteratura non sono presenti studi che indaghino l'effetto dell'*Uncaria tomentosa* sotto forma di collutorio.

“Vasquez et al.” hanno analizzato il potenziale effetto inibitorio *in vitro* dell'*Uncaria tomentosa* micropolverizzata, in varie concentrazioni, verso 106 ceppi di microrganismi presenti nella cavità orale, tra cui *C. albicans*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus mutans*, *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas aeruginosa*. Gli Autori hanno dimostrato

come concentrazioni variabili dal 2 al 3% di *Uncaria tomentosa* sono in grado di inibire circa l'88 - 96% dei ceppi di *K. pneumoniae* e *Staphylococcus spp.*, mentre concentrazioni superiori, 4 % e 5%, inibiscono rispettivamente il 56% ed il 60% dei ceppi di *S. mutans*. Tuttavia, tali concentrazioni non sono state in grado di inibire la crescita di *C. albicans* e *P. aeruginosa*, probabilmente per la concentrazione di *Uncaria tomentosa* sperimentata. Per il 60% delle specie isolate la concentrazione minima inibente della *Uncaria tomentosa* è risultata pari al 5%.^[39]

Data la difficoltà nella decontaminazione esclusivamente meccanica dei canali radicolari e la loro complessità anatomica, e vista la varietà di irriganti intracanalari disponibili, è stata indagata l'attività fitoterapica dell'*Uncaria tomentosa* nei confronti dei patogeni endodontici.

“Herrera et al.”, hanno confrontato quattro differenti sostanze intracanalari *in vitro*: gel al 2% di CHX, gel al 2% di *Uncaria tomentosa*, gel al 2% di CHX ed *Uncaria tomentosa*, ed idrossietilcellulosa all'1%, come controllo negativo.

Dai risultati emerge come la combinazione di CHX ed *Uncaria tomentosa* garantisca la massima efficacia inibitoria nei confronti di *E. faecalis* e *C. albicans*, seguita dal gel di CHX e dal gel di *Uncaria*. Tutte e tre le formulazioni sperimentate hanno dimostrato di possedere attività antimicrobica verso lo *S. aureus*; tuttavia, il gel di *Uncaria* è risultato il più efficace.

L'efficacia del gel di *Uncaria* verso la *C. albicans* potrebbe essere attribuibile alla composizione del gel stesso. Infatti, gli Autori hanno utilizzato una formulazione ottenuta dall'estratto liofilizzato, in cui le componenti attive dell'*Uncaria tomentosa* sono più stabili rispetto all'estratto micropolverizzato.^[44] Pertanto, l'*Uncaria tomentosa* potrebbe incrementare l'efficacia della CHX verso i microrganismi più frequentemente riscontrati

nei canali radicolari infetti.

Gli stessi Autori hanno valutato l'efficacia del gel al 2% di CHX, del gel al 2% di *Uncaria tomentosa*, del gel di ipoclorito di sodio al 5, 25% e della soluzione salina sterile, in canali radicolari contaminati per 21 giorni da *E. faecalis*, per determinare la loro attività antimicrobica e la loro sostantività *in vitro*. La carica batterica è risultata significativamente ridotta nel 100% dei campioni, specie nei gruppi trattati con CHX e *Uncaria tomentosa*. Tuttavia, non sono emerse differenze significative in termini di sostantività fra i valori medi di riduzione di carica batterica.^[45]

Recentemente, sono state valutate le proprietà antimicrobiche e fisicochimiche e l'eventuale tossicità di due differenti sigillanti canalari (AH Plus e MTA Fillapex) in seguito ad incorporazione di *Uncaria tomentosa*. L'*Uncaria tomentosa* ha dimostrato di ridurre gli effetti citotossici dei sigillanti ed aumentare il loro effetto antimicrobico. L'incorporazione dell'*Uncaria tomentosa* ha ridotto la fluidità di entrambi i sigillanti ed ha aumentato il tempo di fissazione del sigillante AH Plus, il pH del MTA Fillapex e la solubilità, a 14 giorni, di entrambi. Tuttavia, le loro proprietà fisico-chimiche, dopo l'incorporazione di *Uncaria tomentosa*, rientrano comunque negli standard ISO.

L'attività antimicotica *in vitro* dell'*Uncaria tomentosa* su ceppi del genere *Candida* è stata indagata da "Souza et al.", dimostrando come 50 μ l di questo estratto siano in grado di inibire la crescita di *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* e *C. tropicalis*, con risultati simili a quelli ottenuti mediante CHX allo 0,12 %. In particolare, l'*Uncaria tomentosa* ha inibito tali specie fino alla concentrazione di 1:16, mentre la CHX ha inibito *C. albicans* e *C. guilliermondii* fino alla concentrazione di 1:32. Pertanto, l'*Uncaria tomentosa* potrebbe rappresentare un presidio terapeutico alternativo verso microrganismi resistenti agli agenti antimicrobici comuni.

“Paiva et al.” hanno trattato 20 pazienti con infezione da *Candida* confrontando gli effetti clinici di un gel a base di *Uncaria tomentosa* (10 grammi, 3 volte / dì per 2 settimane) e del gel di Miconazolo al 4% (3 volte / dì per 2 settimane). Dopo 14 giorni di terapia, i sintomi clinici sono scomparsi nel 30% e nel 40% dei pazienti trattati, rispettivamente con *Uncaria tomentosa* e Miconazolo. Pertanto, l’*Uncaria tomentosa* sembrerebbe svolgere un’efficace azione antimicotica, in assenza di reazioni avverse, mentre i pazienti sottoposti a trattamento con Miconazolo hanno riferito frequentemente nausea e dolore epigastrico dopo l’applicazione del prodotto.^{[47][48]}

Miglioramenti dei segni e sintomi clinici e una riduzione significativa delle colonie di *C. Albicans* sono stati riportati nel trattamento della stomatite da protesi, con 2.5 ml di gel di *Uncaria tomentosa* al 2%, somministrato 3 volte / dì per 1 settimana.^[41] Gli esiti clinici sono stati valutati al tempo zero, dopo 1 settimana e dopo 14 giorni, e sono stati confrontati con quelli ottenuti dal trattamento con Miconazolo in gel al 2%. La severità della stomatite e la concentrazione di colonie fungine si è ridotta in entrambi i gruppi, specie nella prima settimana di trattamento. In particolare, l’*Uncaria tomentosa* è risultata efficace verso tutte le colonie ad eccezione della *C. Tropicalis*. Pertanto, l’*Uncaria tomentosa* potrebbe rappresentare un valido sussidio coadiuvante le pratiche di igiene orale domiciliare ed una valida alternativa nel trattamento di stomatiti protesiche in pazienti con resistenza farmacologica ad antimicotici.^[41]

L’azione dell’*Uncaria tomentosa* è stata studiata anche in combinazione a farmaci antimicotici quali Fluconazolo e Terbinafina. In particolare, l’efficacia di tali farmaci in combinazione con una frazione insolubile in acqua di radice di *Uncaria tomentosa* ha dimostrato di essere efficace verso la *C. krusei* e la *C. glabrata in vitro*, mentre il trattamento con Fluconazolo e Terbinafina alla concentrazione di 64 microgrammi mL⁻¹

non è stato in grado di inibire la crescita di alcun microrganismo isolato.^[49]

Il ruolo dell'Uncaria tomentosa come agente coinvolto nella regressione di problematiche causate dallo sbiancamento dentale professionale è stato valutato da "Garcia et al.", in virtù delle sue attività antiossidanti. La forma micropolverizzata di Uncaria tomentosa in soluzione acquosa al 10%, ha dimostrato una percentuale di attività antiossidante pari ad un terzo di quella raggiunta dall'acido ascorbico alle stesse concentrazioni. Pertanto, sono necessarie concentrazioni maggiori di Uncaria tomentosa per raggiungere il livello inibitorio dell'acido ascorbico.

Recentemente è stata dimostrata la capacità dell'estratto di Uncaria tomentosa di inibire la perdita di osso alveolare, causata dalla malattia parodontale indotta mediante legature in Nylon, su topi *in vivo*. Gli animali sono stati sottoposti a trattamento con differenti dosi sottocutanee di Uncaria tomentosa per 11 giorni. L'Uncaria tomentosa ha ridotto significativamente l'area di riassorbimento osseo in maniera dose-dipendente, ha inibito la severa perdita di attacco parodontale clinico e ha ridotto l'infiltrazione neutrofila gengivale, rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, il gruppo trattato con dose più elevata di Uncaria tomentosa (81 mg / kg) ha mostrato una significativa riduzione (46%) dell'attività mieloperossidasi e dell'infiammazione gengivale. Il trattamento con Uncaria tomentosa ha significativamente ridotto (75%), specie nel gruppo trattato con dose massima, il rapporto RANKL (ligando del recettore attivatore NFκB) / OPG (osteoprotegerina), rispetto al gruppo controllo, indicando una riduzione della osteoclastogenesi e del riassorbimento di osso alveolare. Inoltre, i livelli di BALP (fosfatasi alcalina ossea) sono risultati significativamente più elevati in tutti i gruppi trattati con Uncaria tomentosa rispetto al gruppo controllo. Non sono emersi effetti citotossici, pertanto la riduzione della osteoclastogenesi non dipende dalla citotossicità

dell'estratto.^[43]

Infine, sono stati analizzati gli effetti biologici del trattamento per 48 ore, con dosi crescenti (0.5 – 10 mg/ml) di un estratto acquoso di *Uncaria tomentosa*, su linee cellulari di carcinoma squamocellulare, cutaneo e del distretto testa collo, e su cheratinociti umani immortalizzati, per valutarne il coinvolgimento nella proliferazione cellulare, apoptosi e vitalità cellulare. L'*Uncaria tomentosa* ha dimostrato un effetto citotossico e antimitotico, tempo e dose dipendente. In particolare, la dose massima testata ha ridotto la vitalità cellulare a valori inferiori al 10%. Tale effetto sarebbe concomitante all'aumento delle specie reattive dell'ossigeno (ROS). Inoltre, gli Autori hanno dimostrato la riduzione della proteina YB-1 (Y-box binding protein 1), un fattore nucleare coinvolto nella riparazione del DNA danneggiato. Pertanto, le molecole bioattive di *Uncaria tomentosa* sembrerebbero in grado di ridurre la capacità delle cellule di riparare il DNA danneggiato e capaci di un'attività proapoptica in grado di indurre il danno ossidativo.^[50]

CONCLUSIONI

In conclusione, il collutorio a base di *Uncaria tomentosa* potrebbe rappresentare un valido sussidio coadiuvante le pratiche di igiene orale domiciliare ed una valida alternativa terapeutica in pazienti con resistenza farmacologica agli agenti antimicrobici più comuni. Pertanto, sarebbe auspicabile la conduzione di ulteriori studi, coinvolgenti un maggior numero di soggetti, che analizzino differenti formulazioni e concentrazioni terapeutiche di *Uncaria tomentosa*.

BIBLIOGRAFIA

1. Docenti di Materiali Dentari e Tecnologie Protetiche e di Laboratorio delle Università Italiane. Materiali e tecnologie odontostomatologiche per igienista dentale. Editore Ariesdue srl. 2016.
2. J.M. Hardie, G.H. Bowden. Bacterial flora of dental plaque. Br. Med. Bull., Vol.31 No.2, 1975.
3. W.R E. Laird, A.A. Grant. Dental bacterial plaque. Int. J. Biochen. Vol.15. No. 9, 1983.
4. Philip D. Marsh. Microbiology of Dental Plaque Biofilms and Their Role in Oral Health and Caries. Dent Clin N Am 54, 441-454, 2010.
5. Seneviratne, Zhang, Samaranayake. Dental Plaque Biofilm in Oral Health and Disease. The Chinese Journal of Dental Research, Volume 14, Number 2, 2011.
6. Condò S.G., Cerroni L., Condò R. Storia dell'igiene orale e rimedi antalgici dalle origini al XIX secolo. Edizioni Martina. 2016.
7. Parashar Amit. Mouthwashes and Their Use in Different Oral Conditions. Sch.J.Dent.Sci.; 2(2B): 186-191, 2015.
8. Niklaus P.Lang & Jan Lindhe. Parodontologia clinica ed implantologia orale. Ediermes Editore. Quinta Edizione, 2009.
9. Stuart L. Fishman. The history of oral hygiene products: how far have we come in 6000 years?. Periodontology 2000, Vol.15, 7-14, 1997.
10. Van der Weijden et al. Can Chemical Mouthwash Agents Achieve Plaque/Gingivitis Control?. Dent Clin N Am 59, 799-829, 2015.
11. Department of Scientific Information, ADA Science Institute. Oral Health Topics, Mouthwash (Mouthrinse). Last Updated: August 29, 2019.

12. Schaochen L., Oakley A.. Mouthwash. DermNet NZ, February 2016.
13. Kumar S.. Evidence-Based Update on Diagnosis and Management of Gingivitis and Periodontitis. Dent Clin N Am, 2018.
14. Page R.C..Gingivitis. J Clin Periodontol; 13: 345-355, 1986.
15. Slots J.. Periodontitis: facts, fallacies and the future. Periodontology 2000, Vol.75, 7-23, 2017.
16. Joseph A. Regezi, James J. Sciubba, Richard C. Jordan. Patologia orale. Correlazioni clinico-patologiche. Antonio Delfino Editore. Settima edizione, 2018.
17. Scully C, Sonis S.. Diz P.D., Oral mucositis. Oral diseases, 12, 220-241, 2006.
18. Scully C. Oral and maxillofacial medicine. The basis of the diagnosis and treatment. Churchill Livingstone Elsevier. Third edition, 2013.
19. Sunday O. Akintoye, Martin S. Greenberg, Recurrent Aphthous Stomatitis. Dent Clin North Am.; 58(2): 281-297, April 2014.
20. Ficarra G. Manuale di medicina e patologia orale. McGraw-Hill Education Edizione. Terza Edizione, 2006.
21. Dalessandri et al., Treatment of recurrent aphthous stomatitis (RAS; aphthae; canker sores) with a barrier forming mouth rinse or topical gel formulation containing hyaluronic acid: a retrospective clinical study. BMC Oral Health, 19:153, 2019.
22. M.A.O. Lewis, D.W.Williams, Diagnosis and management of oral candidosis. Britis Dental Journal, Vol. 233, No.9, November 2017.
23. A.Akpan, R. Morgan, Oral candidiasis,. Postgrad Med J, 78:455-459, 2002.

24. Neville, B.W., et al., Oral and maxillofacial pathology. Elsevier. Fourth edition, 2016.
25. Millsop Jillian W., Fazel Nasim, Oral Candidiasis, Clinics in Dermatology, 2016.
26. David J. Zegarelli, Mouthwashes in the Treatment of Oral Disease. Drugs 42 (2):171-173, 1991.
27. Gianluca M. Tartaglia, Santhosh Kumar, Claudia Debora Ferrari, Eleonora Corti, Stephen Thaddeus Connelly. Mouthwashes in the 21st century: a narrative review about active molecules and effectiveness on the periodontal outcomes. Expert Opinion on Drug Delivery, 14:8, 973-982, 2017.
28. Meenakshi Rajendiran, Harsh M. Trivedi, Dandan Chen, Praveen Gajendrareddy, Lin Chen. Recent Development of Active Ingredients in Mouthwashes and Toothpastes for Periodontal Diseases. Molecules, 2021.
29. Xiaojun Mao, David L. Auer, Wolfgang Buchalla, Karl-Anton Hiller, Tim Maisch, Elmar Hellwig, Ali Al-Ahmad, Fabian Cieplik. Cetylpyridinium chloride: mechanism of action, antimicrobial efficacy in biofilm, and potential risks of resistance. American Society For Microbiology, 2020.
30. Charles R. Parkinson, Anderson T. Hara, Marc Nehme, Frank Lippert, Domenick T. Zero. A randomised clinical evaluation of a fluoride mouthrinse and dentifrice in an in situ caries model. Journal of Dentistry 70, 59-66, 2018.
31. Martin Addy, John Moran, Robert G. Newcombe. Meta-analyses of studies of 0.2% delmopinol mouth rinse ad an adjunct to gingival health and plaque control measures. J Clin Periodontol, 34:58-65, 2007.
32. Manuele Casale, Antonio Moffa, Paola Vella, Lorenzo Sabatino, Francesco Capuano, Beatrice Salvinelli, Michele Antonio Lopez, Francesco Carinci,

- Fabrizio Salvinelli. Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, Vol.29(4), 572-582, 2016.
33. Jaber Yaghini, Ahmad Moghareh Abed, Seyed Abolfazl Mostafavi, and Najmeh Roshanzamir. The Effect of Diclofenac Mouthwash on Periodontal Postoperative Pain. *Dent Res J*, 2011.
34. Desiderio Passidi, Marina Volonté, Giulio Cesare Passali, Valerio Damiani, Luisa Bellussi. Efficacy and Safety of Ketoprofen Lysine Salt Mouthwash Versus Benzydamine Hydrochloride Mouthwash in Acute Pharyngeal Inflammation: A Randomized, Single-Blind Study. *Clinical Therapeutics*, Vol.23, No.9, 2001.
35. Sekino S, Ramberg P, Lindhe, J. The effect of systemic administration of ibuprofen in the experimental gingivitis model. *J Clin Peridontol*, 32: 182-187, 2005.
36. Dennis J. Stalker, Steven R. Pollock. Bioavailability of Flurbiprofen Following Buccal Administration. *Pharmaceutical Research*, Vol.8, No.5, 1991.
37. Karen Belén Cadena Uguña, Patricio Pazán León, Alejandro Farfán Chacha. Antifungal effect of different hydroalcoholic concentrations of *Uncaria Tomentosa* against *Candida Albicans*: In vitro study. *Odontología* Vol. 19, N. 2, 2017.
38. Gustavo Ramirez. Uña de gato (*Uncaria tomentosa* Willd. y *U. guianensis* (Aubl.) Gmel. *Natura Medicatrix*, 21 (5):279-284, 2003.
39. Renzo Alberto Ccahuana-Vasquez, Silvana Soléo Ferreira dos Santos, Cristiane Yumi Koga-Ito, Antonio Olavo Cardoso Jorge. Antimicrobial activity of *Uncaria tomentosa* against oral human pathogens. *Braz Oral Res*, 21(1):46-50, 2007.

40. Mary E. Heitzman, Catherine C. Neto, Elizabeth Winiarz, Abraham J. Vaisberg, Gerald B. Hammond. Ethnobotany, phytochemistry and pharmacology of *Uncaria* (Rubiaceae). *Phytochemistry* 66, 5–29, 2005.
41. Lidia Y. Tay, Fabio A. dos Santos, Janaina H. Jorge. *Uncaria tomentosa* Gel against Denture Stomatitis: Clinical Report. *Journal of Prosthodontics* 24, 594–597, 2015.
42. Luis G. Valerio Jr, Gustavo F. Gonzales. Toxicological Aspects of the South American Herbs Cat's Claw (*Uncaria tomentosa*) and Maca (*Lepidium meyenii*). *Toxicol Rev*, 24 (1), 2005.
43. Vilma Lima, Iracema Matos Melo, Thaise Mayumi Taira, Liseth Yamile Wilches Buitrago, Cristiane Sá Roriz Fonteles, Luzia Kalyne Almeida Moreira Leal, Ana Sheila de Queiroz Souza, Talysson Silva Almeida, Raimundo Nogueira da Costa Filho, Manoel Odorico Moraes, Fernando Queiroz Cunha, Sandra Yasuyo Fukada. *Uncaria tomentosa* reduces osteoclastic bone loss in vivo. *Phytomedicine* 79, 2020.
44. Herrera et al. In vitro antimicrobial activity of phytotherapeutic *Uncaria tomentosa* against endodontic pathogens. *Journal of Oral Science*, Vol.52, No.3, 473-476, 2010.
45. Herrera et al. Antimicrobial activity and substantivity of *Uncaria tomentosa* in infected root canal dentin. *Braz. Oral Res.*;30(1):e61, 2016.
46. Caldas et al. Cytotoxicity, and antimicrobial and physicochemical properties of sealers incorporated with *Uncaria tomentosa*. *Braz. Oral Res.*;35:e086, 2021.

47. Souza Junior et al. In Vitro Antifungic Activity Of Uncaria Tomentosa L. (Cat's Claw) against Candida. *Pesq Bras Odontoped Clin Integr*, João Pessoa, 11 (4): 477-80, 2011.
48. Paiva et al. Avaliação clínica e laboratorial do gel da Uncaria tomentosa (Unha de Gato) sobre candidose oral. *Rev. Bras. Farmacogn. Braz J. Pharmacogn.* 19(2A):2009.
49. Moraes et al. In vitro synergism of a water insoluble fraction of Uncaria tomentosa combined with fluconazole and terbinafine against resistant non-Candida albicans isolates. *Pharmaceutical Biology*, 55:1, 406-415, 2017.
50. Ciani F. et al. Anti-proliferative and pro-apoptotic effects of Uncaria tomentosa aqueous extract in squamous carcinoma cells. *Journal of Ethnopharmacology* 211, 285–294, 2018.