

INDICE

Introduzione	1
Obiettivo	3
1. Aumento della prevalenza del disturbo depressivo e del disturbo d'ansia in seguito alla pandemia da COVID-19	4
1.1 Prevalenza nel sesso femminile	5
1.2 Prevalenza negli infermieri	6
1.3 Prevalenza nei bambini e negli adolescenti	6
1.4 Prevalenza nei soggetti già in trattamento attivo	7
2. Incremento del consumo di farmaci psicotropi nella popolazione generale durante e dopo la pandemia da COVID-19	9
2.1 Trattamento del disturbo d'ansia	10
2.2 Farmaci sedativo-ipnotici	11
2.2.1 Farmacocinetica	11
2.2.2 Farmacodinamica	11
2.3 Trattamento del disturbo depressivo	13
2.4 Farmaci antidepressivi	15
2.4.1 Farmacocinetica	16
2.4.2 Farmacodinamica	16
3. Cavo Orale	19
3.1 Palato	20
3.2 Lingua	20
3.3 Denti	21
3.4 Ghiandole salivari	22
3.4.1 Struttura dell'unità secretoria delle ghiandole salivari	24
3.4.2 Meccanismo di secrezione salivare	26
3.4.3 Saliva e funzioni salivari	28

3.4.4	Composizione della saliva	29
4.	Effetti collaterali dei farmaci antidepressivi ed ansiolitici a livello del cavo orale	31
4.1	Meccanismo d'azione dei farmaci antidepressivi ed ansiolitici	32
4.1.1	Effetti farmacologici degli antidepressivi	32
4.1.2	Effetti farmacologici delle benzodiazepine	33
4.1.3	Effetti citologici delle benzodiazepine	35
4.2	Effetti collaterali legati ad un uso prolungato di farmaci ansiolitici	38
5.	Trattamento del paziente con disturbo psichiatrico	43
5.1	Cura dell'igiene dentale	44
5.2	Protocollo per la prevenzione e il controllo della carie	45
5.2.1	Piano di cura e di mantenimento	47
5.2.2	Protocollo di remineralizzazione	47
5.2.3	Presidi consigliati	48
	- <i>Spazzolino</i>	48
	- <i>Filo interdentale</i>	50
	- <i>Scovolini e spazzolino monociuffo</i>	51
	- <i>Puliscilingua (o nettalingua)</i>	52
	- <i>Fluoruri per uso domiciliare e professionale</i>	53
	- <i>Sostituti salivari</i>	56
5.2.4	Sigillature di solchi e fessure	57
5.2.5	Educazione alimentare	59
	Conclusioni	60
	Bibliografia e Sitografia	62

Introduzione

In questo lavoro di tesi si è scelto di analizzare i farmaci antidepressivi, ansiolitici e sedativo-ipnotici mostrando come questi influiscano negativamente sulla salute del cavo orale.

I disturbi mentali sono tra le principali cause dell'onere sanitario globale. Nel 2017 il numero totale di persone che vivevano con disturbi depressivi o di ansia nel mondo era di circa 300 milioni [1], dato confermato anche nel 2019 dal Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factor Study [2].

Con l'arrivo del COVID-19 e la successiva dichiarazione dello stato di pandemia nel marzo 2020 da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la popolazione mondiale è stata esposta ad un numero infinito di eventi stressanti [3]. La pandemia da COVID-19 è stata una catastrofe che ha avuto un impatto sulle vite umane a livello globale; è stato un evento inaspettato e su larga scala che ha sconvolto la vita, le routine quotidiane e lo sviluppo sociale ed economico [4].

L'enorme minaccia rappresentata da questo nuovo virus ha costretto numerosi governi ad attuare misure restrittive che includevano distanziamento sociale e confinamento domestico [3, 5], oltre all'interruzione di tutte le attività e servizi non essenziali, come servizi commerciali, industrie, centri commerciali e scuole [2, 6]. Anche se in un primo momento la quarantena è stata accettata di buon grado, con il prolungarsi dello stato di emergenza si è trasformata in un'esperienza spiacevole dovuta alla separazione dai propri cari, alla perdita di libertà, all'incertezza sulle condizioni della malattia e alla noia, tutti fattori che possono influire sulla salute mentale di una persona [5]. Le famiglie messe in quarantena a casa sperimentano maggiori responsabilità domestiche e di custodia e assistenza aggiuntive dovute alla chiusura delle scuole o alla malattia di un membro della famiglia, che possono contribuire al burnout emotivo [2, 7].

Oltre a ciò, si aggiunge una pressione economica dovuta ad un incremento della disoccupazione ed a una maggiore incertezza sul futuro lavorativo. Studi recenti hanno rivelato che i lavoratori il cui reddito era stato colpito dalla quarantena avevano maggiori

probabilità di avere alti livelli di ansia e depressione rispetto a quelli il cui reddito non era stato colpito [5].

Sebbene la maggior parte delle persone riesca ad affrontare bene i disastri, una parte sostanziale può sviluppare sintomi e una percentuale minore può arrivare a sviluppare disturbi mentali [4]. I lockdown sembrano incidere sulla salute mentale, con un aumento dei sintomi depressivi, dell'ansia e dei disturbi del sonno [8, 9]. I principali disturbi mentali derivanti dallo stress si riferiscono ai disturbi d'ansia, disturbo ossessivo-compulsivo e depressione di varia gravità [7, 10]. Lo stress a lungo termine danneggia i meccanismi di autoregolazione del corpo, il che porta a disturbi dei bioritmi (sonno e veglia, fluttuazioni giornaliere dei livelli ormonali, ritmi respiratori e cardiaci) e soppressione del sistema immunitario. L'angoscia e la conseguente depressione e ansia indeboliscono il sistema immunitario e complicano il decorso e la prognosi di eventuali malattie somatiche, comprese quelle infettive [10].

Per quanto riguarda le condizioni mentali, è probabile che gli effetti della pandemia si manifestino in modi diversi: sviluppo di sintomi in individui precedentemente sani e nuovi episodi in coloro che hanno una predisposizione ai disturbi mentali [4].

Obiettivo

I disturbi mentali sono tra le principali cause dell'onere sanitario globale. Nel 2017 il numero totale di persone che vivevano con disturbi depressivi o di ansia nel mondo era di circa 300 milioni, numeri che hanno visto un incremento importante con l'arrivo del COVID-19 e la successiva dichiarazione dello stato di pandemia nel marzo 2020 da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS).

La pandemia da COVID-19 e le successive misure restrittive, che includevano distanziamento sociale e confinamento domestico, hanno infatti sconvolto la vita, scombinato le routine quotidiane e inciso negativamente sulla salute mentale della popolazione, con un aumento dei sintomi depressivi, dell'ansia e dei disturbi del sonno.

Numerosi studi hanno dimostrato come in conseguenza a questo è avvenuto un incremento del consumo di farmaci psicotropi sia durante che dopo la pandemia, ed in particolare della categoria dei farmaci ansiolitici e antidepressivi. Nel corso degli ultimi anni molti studi hanno indagato e confermato come un uso cronico di farmaci antidepressivi ha effetti collaterali a livello del cavo orale portando allo sviluppo di patologie; poco invece si conosce riguardo all'uso prolungato dei farmaci ansiolitici, e tra questi in particolare delle benzodiazepine che rientrano tra quelli più prescritti a livello mondiale.

La presente tesi di Laurea ha l'obiettivo di revisionare gli articoli scientifici presenti in letteratura riguardanti la classe di farmaci degli ansiolitici e attraverso la raccolta dei dati ottenuti valutare la possibilità che anch'essi, in seguito ad un uso prolungato, possano avere ripercussioni negative a livello del cavo orale analoghe o comparabili a quegli degli antidepressivi.

L'aumento dell'uso prolungato di farmaci ansiolitici, osservato sia a livello europeo che mondiale, richiede ai professionisti sanitari di essere preparati per adottare strategie di prevenzione che sappiano contrastare l'insorgenza di fastidi e malattie del cavo orale attraverso l'uso di presidi e protocolli adeguati.

1. Aumento della prevalenza del disturbo depressivo e del disturbo d'ansia in seguito alla pandemia da COVID-19.

Il COVID-19 è associato ad un aumento della prevalenza del disturbo depressivo e disturbo d'ansia. Prima della pandemia, la prevalenza globale stimata del **disturbo depressivo** era di 2470.5 casi per 100.000 abitanti, pari a 193 milioni di persone. Dopo la pandemia, la prevalenza stimata del disturbo depressivo era di 3152.9 casi per 100.000 abitanti, pari a 246 milioni di persone. È stato stimato un aumento di 53.2 milioni di casi in più (incremento del 27.6%) di disturbo depressivo a livello globale associato al COVID-19 nel 2020.

Prima della pandemia, la prevalenza globale stimata dei **disturbi d'ansia** era di 3824.9 per 100.000 abitanti, equivalente a 298 milioni di persone. Dopo la pandemia, la prevalenza globale dei disturbi d'ansia è stata di 4802.4 su 100.000 abitanti, equivalente a ben 374 milioni di persone. Sono stati stimati 76.2 milioni di casi di disturbo d'ansia in più (pari ad un incremento del 25.6%) a livello globale [2] (**Fig. 1**).

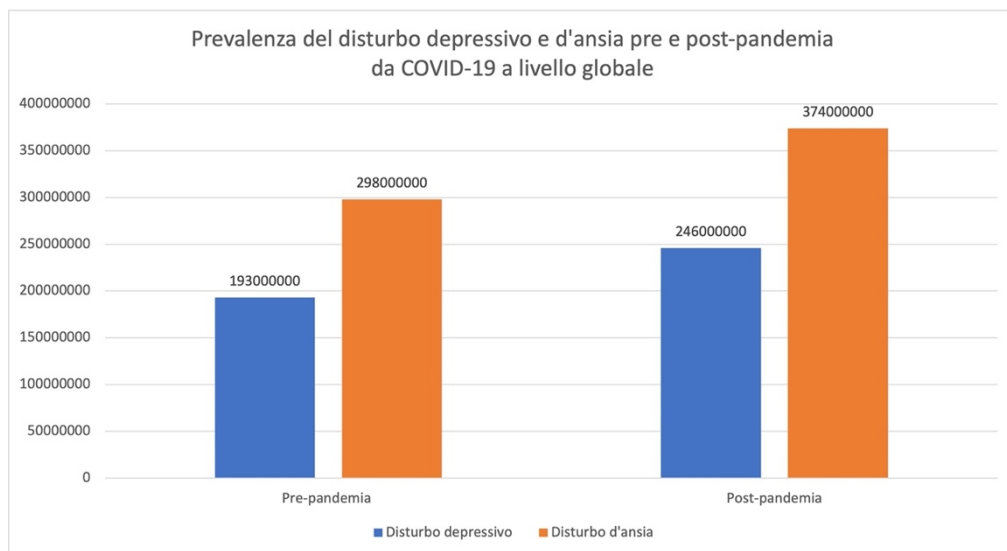


Fig. 1 – Prevalenza del disturbo depressivo e del disturbo d'ansia pre e post pandemia da COVID-19 a livello globale.

1.1 Prevalenza nel sesso femminile

È stato riscontrato che il sesso femminile ha avuto una maggiore prevalenza sia di disturbo depressivo che di disturbo d'ansia rispetto al sesso maschile (**Fig. 2**).

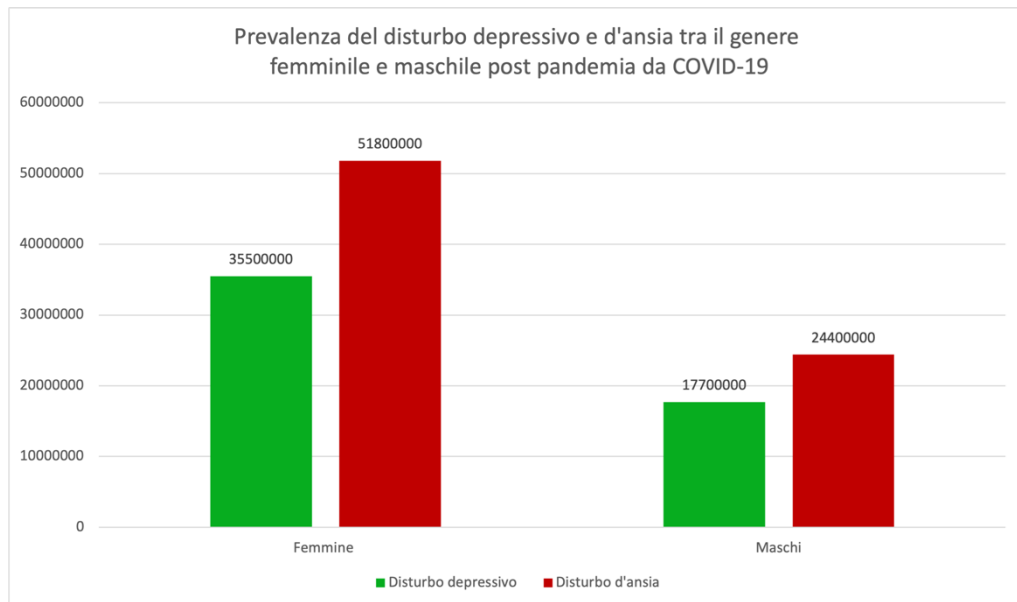


Fig. 2 – Prevalenza del disturbo depressivo e del disturbo d'ansia tra il genere femminile e il genere maschile post pandemia da COVID-19 a livello globale.

In merito al disturbo depressivo si riscontravano 35.5 milioni di casi rispetto ai 17.7 milioni dei maschi; mentre in merito al disturbo d'ansia il sesso femminile ha avuto una prevalenza di 51.8 milioni rispetto ai 24.4 milioni del sesso maschile [2].

La prevalenza dei disturbi nelle donne rispetto agli uomini è probabilmente legata al fatto che queste sono maggiormente colpite da conseguenze sia sociali che economiche. Le responsabilità domestiche e di assistenza dovute alla chiusura delle scuole o alla malattia di un membro della famiglia ricadono sulle loro spalle, oltre ad avere una maggiore probabilità di essere finanziariamente svantaggiate.

Anche la violenza domestica, la cui prevalenza è aumentata durante i periodi di isolamento e di permanenza a casa, è un fattore di grosso stress. Molte donne sono rimaste bloccate in casa con i loro autori di abusi, nello stesso momento in cui i servizi di sostegno alle sopravvissute sono stati interrotti o resi inaccessibili [11, 12].

1.2 Prevalenza negli infermieri

Le donne rappresentano anche la maggior parte della categoria degli operatori sanitari, compresi gli infermieri. Categoria sottoposta ad un'enorme pressione, a cui è stato chiesto di svolgere turni extra, saltare le pause, adeguarsi agli aggiornamenti costanti delle procedure ospedaliere, il tutto in un ambiente continuamente ad alto stress. Inoltre, la paura per l'alto rischio di infezione, l'iniziale assenza di vaccini preventivi, la frustrazione, la discriminazione, i decessi e il continuo contatto con emozioni negative [13, 14, 15] hanno incrementato lo sviluppo di depressione, ansia, insonnia, sinonimi da stress post-traumatico, burnout e altri disturbi di salute mentale, in particolare in quei lavoratori che sono stati designati nelle unità di terapia intensiva e nei reparti COVID-19 [9, 13, 14, 15, 16, 17].

Le evidenze relative agli esiti psicopatologici mostrano che queste reazioni disadattive non riguardano solo il breve termine, ma possono essere di lunga durata [13,15]. Infatti, i sintomi post-traumatici e depressivi, così come il disagio psicologico generale, sono stati riportati anche dopo periodi che vanno dai 6 mesi ai 3 anni dall'epidemia/pandemia. Uno studio ha preventivato una manifestazione di disturbo da stress post-traumatico tra gli operatori sanitari dopo 3 anni dalla pandemia compreso tra il 10% e il 40% [15].

I tassi di depressione e di ansia riscontrati tra gli infermieri sono significativamente più bassi tra i medici, ciò potrebbe essere dovuto ad un maggior contatto fisico degli infermieri con i pazienti rispetto ai medici [13,15].

1.3 Prevalenza nei bambini e negli adolescenti

Oltre agli operatori sanitari, un aumento di problemi psicologici è stato riscontrato in nei giovani [2, 3]. Con la chiusura delle scuole e le restrizioni sociali, i giovani non sono stati in grado di riunirsi in spazi fisici, compromettendo la loro capacità di apprendere e di interagire tra pari [2]. Questo, insieme al confinamento prolungato, basso supporto sociale, preoccupazioni, uso eccessivo di Internet e dei social media ha avuto un impatto negativo sulla salute mentale di bambini e adolescenti [9, 19].

1.4 Prevalenza nei soggetti già in trattamento attivo

Uno studio spagnolo mostra le variazioni del consumo di farmaci per il trattamento della depressione e dell'ansia tra la popolazione già in trattamento attivo per questi disturbi e la popolazione generale. Per quanto riguarda il trattamento farmacologico dell'ansia, in entrambi i gruppi si è verificato un notevole aumento dei consumi durante i 6 mesi successivi alla fine del lockdown e stessa cosa anche per la categoria dei sedativi ipnotici. Secondo *l'agenzia spagnola per i medicinali e dispositivi medicinali* durante il primo trimestre del 2020 il consumo era aumentato fino a raggiungere un picco nel quarto trimestre del 2020 (**Tab. 1**).

	DHD (patients suffering from anxiety or depression)		DHD (general population)	
	Six months before	Six months after	Six months before	Six months after
Anxiolytics				
Diazepam	14.22	14.19	1.18	1.18
Potassium clorazepate	3.00	2.98	0.25	0.25
Lorazepam	196.74	198.38	16.38	16.50
Bromazepam	3.30	3.26	0.27	0.27
Clobazam	0.16	0.16	0.01	0.01
Ketazolam	0.96	0.95	0.08	0.08
Alprazolam	305.61	316.80	25.44	26.35
Pinazepam	0.004	0.004	0.00	0.00
Benzazepam	0.005	0.000	0.00	0.00
Hypnotics and sedatives				
Flurazepam	0.20	0.20	0.02	0.02
Triazolam	2.35	2.48	0.19	0.21
Lormetazepam	452.00	459.21	37.63	38.19
Midazolam	0.26	0.28	0.02	0.02
Brotizolam	5.18	5.98	0.43	0.50
Quazepam	0.02	0.03	0.00	0.00
Loprazolam	4.15	3.90	0.34	0.32
Antidepressants				
Non-selective monoamine reuptake inhibitors				
Imipramine	0.01	0.01	0.00	0.00
Clomipramine	0.19	0.18	0.02	0.01
Trimipramine	0.00	0.00	0.00	0.00
Amitriptyline	0.50	0.49	0.04	0.04
Nortriptyline	0.04	0.03	0.00	0.00
Doxepin	0.00	0.00	0.00	0.00
Maprotiline	0.02	0.01	0.00	0.00
Selective serotonin reuptake inhibitors				
Fluoxetine	9.78	9.78	0.81	0.81
Citalopram	3.31	3.13	0.27	0.26
Paroxetine	12.98	12.49	1.08	1.04
Sertraline	5.40	5.39	0.45	0.45
Fluvoxamine	0.07	0.07	0.00	0.00
Escitalopram	60.82	58.45	5.06	4.86

Tab. 1 – Numero di DHD (dose giornaliera per abitante) 6 mesi prima e 6 mesi dopo il lockdown. Confronto tra pazienti già in trattamento attivo e popolazione generale.

Con riferimento agli antidepressivi, il consumo sia degli inibitori non selettivi delle monoaminossidasi (MAO) che degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) è diminuito rispetto ai 6 mesi precedenti l'inizio del lockdown in entrambi i gruppi di popolazione. Per quanto riguarda il lieve calo del consumo degli antidepressivi, risultati simili sono stati trovati in uno studio condotto in Portogallo. Il periodo di follow up utilizzato (6 mesi dopo la fine del lockdown) potrebbe essere insufficiente per rilevare cambiamenti nel consumo di questi farmaci. A partire da 2021, tuttavia, è diventato evidente un aumento dei consumi. La durata dello studio potrebbe non essere sufficientemente lunga per osservare le variazioni nella gravità della depressione. La depressione è una malattia che insorge gradualmente, mentre l'ansia è soggetta a maggiore variabilità. [3].

2. Incremento del consumo di farmaci psicotropi nella popolazione generale durante e dopo la pandemia da COVID-19.

In Italia, uno studio dell'*Agenzia Italiana del Farmaco* ha mostrato che, nel periodo compreso tra marzo e dicembre 2020, non si è avuto un aumento del consumo di farmaci antidepressivi e antipsicotici, se paragonato allo stesso periodo dell'anno precedente, mentre si è avuto un significativo incremento del consumo di ansiolitici (benzodiazepine) [20]. Questi dati vengono confermati anche da FederFarma che però mette in evidenza un incremento significativo della spesa farmaceutica negli anni successivi [21].

Una tendenza molto simile si è verificata anche in altri paesi europei, come Gran Bretagna, Germania e Francia dove uno studio analizza i dati amministrativi forniti dal Sistema Sanitario Nazionale Francese che utilizza il metodo del numero di scatole consegnate al mese ogni mille abitanti. Questo metodo presenta il vantaggio di studiare la salute mentale dell'intera popolazione di un paese senza alcun pregiudizio di selezione. Il database comprendente oltre il 99% della popolazione francese, pari a 67 milioni di persone [8] (**Fig. 3**).

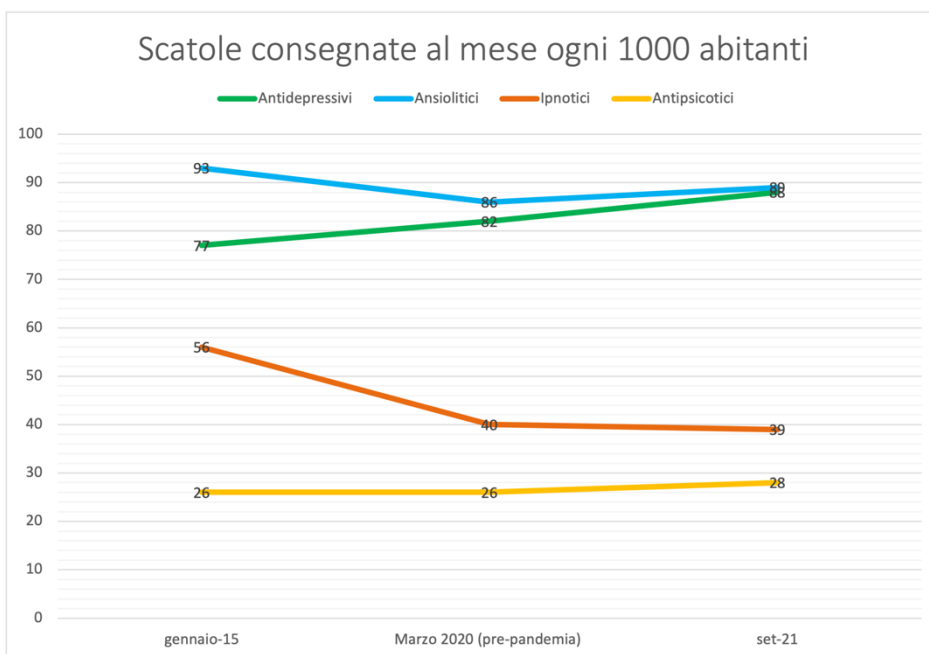


Fig. 3 – Numero di scatole vendute per ogni farmaco ogni mille abitanti francesi, considerando tre periodi differenti: gennaio 2015, marzo 2020 (pre-pandemia), settembre 2021.

Ansiolitici, antidepressivi e ipnotici hanno registrato il cambiamento di tendenza più forte, caratterizzato da un aumento delle consegne dopo la pandemia. Gli antipsicotici hanno invece subito un lievissimo e percepibile incremento. Questo studio ha confermato un aumento dell'ansia, dello stress e dei sintomi depressivi, direttamente collegati al COVID-19. In linea generale si può riscontrare che la depressione è aumentata del 10% durante i periodi di lockdown e i disturbi del sonno sono aumentati del 12% all'inizio della pandemia fino al 14% entro la fine del periodo di studio, nel settembre 2021 [8].

2.1 Trattamento del disturbo d'ansia

L'ansia, nelle sue molteplici sfumature che vanno dalla semplice apprensione, alla paura e al panico, è uno stato affettivo decisamente comune e radicato nella mente umana.

È possibile tracciare una divisione operativa tra ansia fisiologica e ansia patologica. L'ansia definita **fisiologica** è una reazione d'allarme positiva e proficua in risposta a stimoli rilevanti e/o potenzialmente nocivi in cui si assiste a un'attivazione e di fatto a un potenziamento delle risorse individuali (fisiche e mentali). È legata nella sua durata temporale all'annullamento dello stimolo. Diversamente, l'ansia diventa negativa qualora la reazione d'allarme sia esageratamente ed irragionevolmente intensa e perduri oltre lo stimolo, compromettendo il funzionamento personale, sociale, familiare o lavorativo. In tutti questi casi, ove l'ansia diventa dunque persistente, essa si trasforma in qualcosa di patologico, dando origine a un **disturbo d'ansia** tra cui agorafobia, disturbo d'ansia generalizzato (DAG), disturbo da stress post-traumatico, attacchi di panico e fobie varie.

In presenza di un disturbo d'ansia, la psicoterapia prevede un percorso mirato dove con l'aiuto dello psicoterapeuta la persona può aumentare la propria consapevolezza circa i fattori che innescano reazioni di ansia e/o timore eccessivo. Quanto però la sintomatologia è in fase più acuta e dunque diventa invalidante, si rende necessario integrare alla psicoterapia una terapia farmacologica. Gli ansiolitici della classe delle benzodiazepine sono i farmaci più comunemente usati per il trattamento dei vari disturbi d'ansia, perché riducono la quota di ansia libera durante la veglia e facilitano il buon sonno. Le benzodiazepine, tuttavia, comprendono il rischio di sviluppare dipendenza fisica e psicologica, assuefazione e crisi d'astinenza.

Per questo motivo molti antidepressivi SSRI e SNRI hanno trovato grande applicazione clinica in caso di disturbi d'ansia. Sembra addirittura che questi ultimi siano più efficaci delle benzodiazepine nel trattamento a lungo termine dei disturbi d'ansia. Gli antidepressivi non sono associati al rischio di dipendenza e tolleranza che può verificarsi con l'uso prolungato di benzodiazepine.

2.2 Farmaci sedativo-ipnotici

Per definizione un farmaco sedativo (ansiolitico) efficace dovrebbe ridurre l'ansia ed esercitare un effetto tranquillante; mentre un ipnotico dovrebbe produrre sonnolenza ed indurre l'insorgere e il mantenimento di un sonno il quando più possibile simile a quello fisiologico. Il grado di depressione del sistema nevoso centrale provocato da un sedativo dovrebbe essere il minimo possibile, compatibile con l'effetto terapeutico; mentre gli effetti ipnotici implicano una depressione più profonda. Tra i sedativo-ipnotici le benzodiazepine sono quelle più largamente utilizzate, seguite poi da barbiturici. Altre classi di farmaci che possono esercitare effetti sedativi includono la maggior parte degli antipsicotici e diversi antidepressivi

2.2.1 Farmacocinetica

La velocità di assorbimento orale dei sedativo-ipnotici dipende da un gran numero di fattori, inclusa la liposolubilità. La liposolubilità, infatti, determina la velocità alla quale un particolare sedativo-ipnotico entra nel sistema nervoso centrale permettendo il rapido instaurarsi degli effetti a livello di esso.

L'emivita di questi farmaci dipende principalmente dalla velocità della loro trasformazione metabolica in metaboliti più idrosolubili ad opera di sistemi enzimatici microsomiali presenti nel fegato. La idrosolubilità di questi metaboliti è necessaria per l'eliminazione finale del farmaco dall'organismo attraverso la via renale.

2.2.2 Farmacodinamica

Le benzodiazepine, i barbiturici, ma anche gli ipnotici di più recente scoperta si legano a componenti molecolari del recettore GABA_A localizzato sulle membrane neuronali del sistema nervoso centrale.

Il GABA (acido gamma-aminobutirrico) è il maggiore neurotrasmettitore inibitore del sistema nervoso centrale insieme alla glicina, e i recettori per il GABA si dividono in GABA_A e GABA_B. I recettori GABA_A sono recettori selettivamente permeabili agli ioni cloro, mentre i recettori GABA_B sono recettori accoppiati alle proteine G che, in base alla loro localizzazione cellulare, o inibiscono i canali del calcio o attivano i canali del potassio.

Il recettore GABA_A è costituito da una struttura pentamerica comprendente cinque subunità trans-membrana e può avere diverse isoforme, infatti forme multiple delle subunità α , β e γ sono disposte in combinazioni pentamerica differenti cosicché i recettori GABA_A sono provvisti di eterogeneità molecolare. L'isoforma principale, presente in parecchie regioni del cervello, è formata da due subunità α_1 , due subunità β_2 e una subunità γ_2 (Fig. 4).

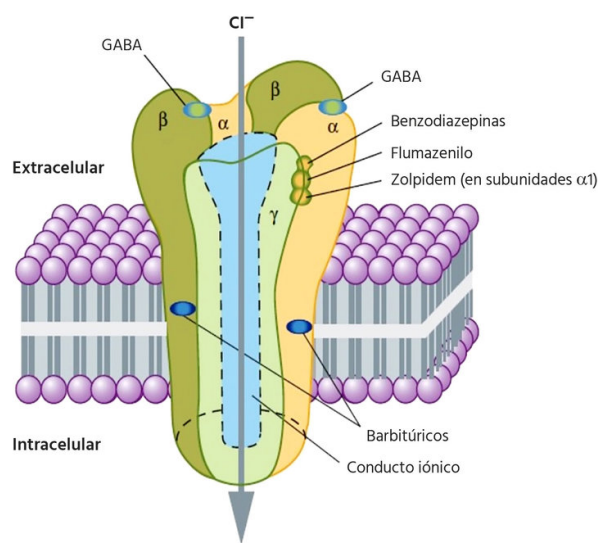


Fig. 4 – Isoforma del recettore GABA_A.

In questa isoforma il GABA può interagire in due siti di legame che si trovano tra una subunità α_1 ed una subunità β_2 adiacenti, provocando l'apertura del canale del cloro e la successiva iperpolarizzazione. Il legame delle benzodiazepine e degli ipnotici di più recente scoperta avviene, invece, su singolo sito localizzato tra una subunità α_1 e la subunità γ_2 facilitando il processo di apertura del canale del cloro. Le benzodiazepine non si legano esclusivamente a questa isoforma di recettore GABA_A, ma anche ad altre isoforme, così come anche i barbiturici.

I siti di legame per i barbiturici sono distinti da quelli delle benzodiazepine, seppure l'azione sia simile. A differenza del GABA stesso, le benzodiazepine e gli altri sedativo-ipnotici hanno una bassa affinità per i recettori GABA_B.

Le benzodiazepine non sostituiscono il GABA, ma sembra che aumentino in maniera allosterica gli effetti del GABA stesso, senza un'attivazione diretta del suo recettore GABA_A o del canale del cloro associato. La modificazione di conduttanza dello ione cloruro conseguente all'interazione del GABA con il suo recettore è aumentata dalle benzodiazepine, con un aumento nella frequenza di apertura dei canali.

Anche i barbiturici facilitano le azioni inibitorie del GABA, ma a differenza delle benzodiazepine, sembrano aumentare la durata dell'apertura del recettore GABA_A. A concentrazioni elevate però, i barbiturici possono essere anche GABA-mimetici, attivando direttamente i canali per lo ione cloruro. Questo è il motivo per cui a differenza dei barbiturici, le benzodiazepine non producono un'azione depressiva del sistema respiratorio [22].

2.3 Trattamento del disturbo depressivo

Secondo la *Food and Drug Administration* la maggior parte degli antidepressivi è approvata per il trattamento acuto e a lungo termine del Disturbo Depressivo Maggiore (DDM).

Gli episodi acuti di depressione maggiore tendono a durare da 6 ai 14 mesi, se non trattati, ma almeno il 20% degli episodi dura due anni o più. L'obiettivo del trattamento acuto del DDM è la remissione di tutti i sintomi e una volta che si è raggiunta una risposta adeguata, è consigliato continuare la terapia per un minimo di 6-12 mesi per ridurre il rischio di ricaduta. Infatti, circa l'85% dei pazienti che hanno avuto un episodio di DDM avrà almeno una ricaduta nel corso della vita. La maggior parte dei pazienti hanno addirittura ricadute multiple e queste ricadute possono evolvere in episodi più gravi, cronici e farmaco resistenti. Per questo motivo non è inusuale che gli stessi pazienti richiedano una terapia di mantenimento per la prevenzione di eventuali ricadute.

Gli antidepressivi portano importanti benefici per la maggior parte dei pazienti, in particolare se la terapia farmacologica viene associata ad una adeguata psicoterapia.

Il DDM è caratterizzato, nella maggior parte dei casi, da umore depresso per almeno due settimane e/o perdita di interesse o piacere per le comuni attività della vita quotidiana. Inoltre, la depressione è caratterizzata da disturbi del ritmo sonno-veglia e dell'appetito così come da disturbi cognitivi e perdita di vitalità. Sono comuni senso di colpa, senso di inadeguatezza e idee suicidarie.

La fisiopatologia della depressione maggiore vede due diverse ipotesi alla base di questa patologia:

1) **Ipotesi neurofica:** evidenze mostrano che fattori di crescita nervosi, come il *brain-derived neurotrophic factor (BDNF)* siano fondamentali nella regolazione della plasticità neuronale, nella resistenza neuronale allo stress e nella neurogenesi. Lo stress, il dolore, la depressione sono associati ad una caduta dei livelli di BDNF e questa perdita di supporto neurotrofico contribuisce a modificazioni strutturali in senso atrofico, nell'ippocampo e forse in altre aree come la corteccia frontale mediale e la corteccia cingolata anteriore. Si sa per certo che l'ippocampo è importante sia nei processi di memoria contestuale sia nella regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Allo stesso modo, la corteccia cingolata anteriore svolge un ruolo nell'integrazione degli stimoli emozionali e delle funzioni attentive, mentre la corteccia fronto-orbitale mediale svolge un ruolo nella memoria, nell'apprendimento e nelle emozioni.

Molti studi suggeriscono, inoltre, che la depressione maggiore è associata ad una riduzione volumetrica ippocampale del 5-10%. La depressione e gli stati di stress cronico sono stati associati anche ad un'importante riduzione volumetrica della corteccia cingolata anteriore e della corteccia frontale mediale. La riduzione di volume in strutture come l'ippocampo sembra incrementare in funzione della durata della malattia e del tempo che la depressione rimane non trattata.

La somministrazione di farmaci antidepressivi incrementa i livelli di BDNF favorendo la neurogenesi e le connessioni sinaptiche in aree corticali come l'ippocampo. Il BDNF, inoltre, sembra anche avere effetti diretti sulla regolazione delle funzioni emozionali.

2) **Ipotesi monoamminergica:** suggerisce che la depressione è correlata ad una carenza quantitativa e funzionale di neurotrasmettitori monoamminergici, quali serotonina (5-HT), noradrenalina (NE) e dopamina (DA) a livello corticale e del sistema limbico. Alcuni studi hanno dimostrato alterazioni nel numero dei recettori per la serotonina o per la noradrenalina in pazienti depressi o suicidi, ma questi risultati non sono stati replicati. Tutti gli antidepressivi disponibili attualmente hanno effetti significativi sul sistema monoamminergico, aumentando la disponibilità sinaptica di serotonina, noradrenalina o dopamina.

L'ipotesi monoamminergica, così come quella neurotrofica, è incompleta. Pertanto, la funzione delle monoamine sembra essere importante, ma non esclusiva, nella fisiopatologia della depressione.

Anche fattori neuroendocrini sono associati alla fisiopatologia della depressione. Il DDM è associato ad un numero variabile di alterazioni ormonali, ad esempio alterazioni a livello dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e ad elevati livelli di cortisolo. Il significato di queste alterazioni a livello dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene non è chiaro, ma si pensa che indichi una disregolazione dell'asse ormonale coinvolto nella risposta allo stress. Nei pazienti depressi è stata anche riscontrata una disregolazione tiroidea e anche la carenza di steroidi sessuali è coinvolta nella fisiopatologia della depressione in entrambi i sessi.

Le differenti ipotesi fisiopatologiche appena descritte non sono mutualmente esclusive. È evidente che i sistemi monoamminergico, neuroendocrino e neurotrofico sono correlati fra loro.

2.4 Farmaci antidepressivi

Molte classi di antidepressivi, quali gli antidepressivi monociclici, triciclici (ATC), tetraciclici, gli inibitori delle monoamminossidasi (IMAO) e gli antagonisti ai recettori serotoninergici 5-HT₂ sono stati sostituiti nell'ultimo periodo da farmaci antidepressivi di ultima generazione. Attualmente, infatti, gli **inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina** (*Selective Serotonin Reuptake inhibitors - SSRI*) sono i più comuni antidepressivi di impiego clinico e rappresentano una classe di farmaci che svolgono la

loro azione principale nell'inibizione del trasportatore della serotonina (SERT). Come tutti gli antidepressivi anche gli SSRI sono altamente lipofili e la loro popolarità deriva dalla facilità di impiego, dalla sicurezza nel sovradosaggio, dalla relativa tollerabilità, dal costo e dall'ampio spettro di impiego clinico.

Altri antidepressivi di ultima generazione sono gli **inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina** (*Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors - SNRI*) che agiscono come inibitori della ricaptazione combinata di serotonina e noradrenalina, legandosi ai trasportatori per la serotonina (SERT) e per la noradrenalina (NET). Il medesimo meccanismo d'azione è svolto anche dagli antidepressivi triciclici (ATC), che vengono clinicamente prescritti nel caso in cui la depressione non risponda agli antidepressivi di ultima scoperta.

2.4.1 Farmacocinetica

La maggior parte degli antidepressivi possiede un rapido assorbimento per via orale, raggiunge il picco plasmatico in 2-3 ore, è sottoposto a metabolismo epatico e ad escrezione per via renale.

2.4.2 Farmacodinamica

I neurotrasmettitori monoaminergici vengono sintetizzati all'interno della terminazione nervosa presinaptica, stoccati in vescicole e, successivamente, liberati nello spazio sinaptico in risposta a determinati stimoli. Una volta rilasciate, le monoamine interagiscono con i propri recettori, sia presinaptici che postsinaptici, in modo tale da svolgere la loro attività biologica. Dopo aver esplicato la loro funzione, queste si legano ai recettori responsabili della loro ricaptazione (SERT e NET) e vengono riportate all'interno della terminazione nervosa presinaptica.

Il più comune meccanismo dei farmaci antidepressivi, quali SSRI, SNRI e triciclici, è l'inibizione dell'attività del SERT, del NET o di entrambi i trasportatori.

Il trasportatore della serotonina (SERT) è una glicoproteina presente nei terminali assonici e nel corpo cellulare dei neuroni serotoninergici. Quando la serotonina extracellulare si lega al sito recettoriale sul trasportatore, avvengono cambiamenti

conformazionale del trasportatore stesso per cui la serotonina, gli ioni sodio e cloro sono spinti all'interno della cellula. Il legame intracellulare di ioni potassio permette poi di riportare il trasportatore nella sua conformazione originale e di rilasciare serotonina all'interno della cellula.

Gli SSRI inibiscono allostericamente il trasportatore legandosi ad un sito recettoriale differente rispetto a quello attivo per la serotonina (**Fig. 5**). A dosi terapeutiche, circa l'80% dell'attività del trasportatore è inibita.

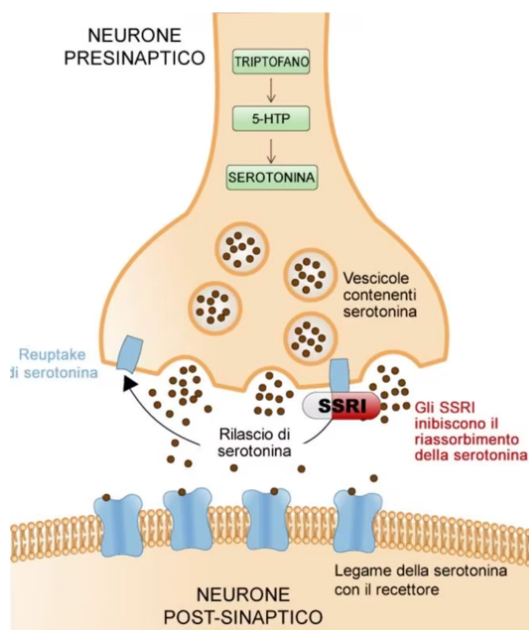


Fig. 5 – Meccanismo d'azione degli SSRI

Gli SNRI, così come gli antidepressivi triciclici loro predecessori, hanno invece effetti inibitori misti legandosi sia sul trasportatore della serotonina sia su quello della noradrenalina; il NET è strutturalmente molto simile al SERT. La loro attività antidepressiva è principalmente legata all'inibizione della ricaptazione sia della serotonina che della noradrenalina (**Fig. 6**).

Ciononostante, l'affinità della maggior parte degli SNRI tende ad essere molto più elevata per il SERT che per il NET [22].

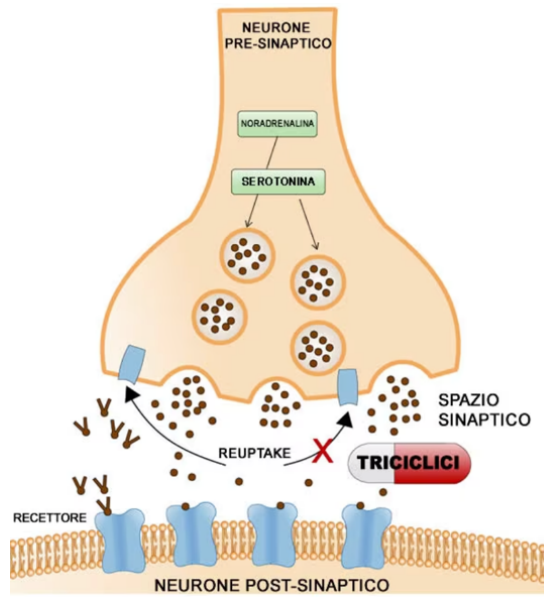


Fig. 6 – Meccanismo d'azione degli SNRI

3. Cavo Orale

La bocca, o cavità orale, è un organo che svolge numerose funzioni, tra cui quella legata al processo di alimentazione (assunzione dei cibi, masticazione, deglutizione). È inoltre sede del gusto, dell'articolazione della parola e occasionalmente anche della respirazione [23].

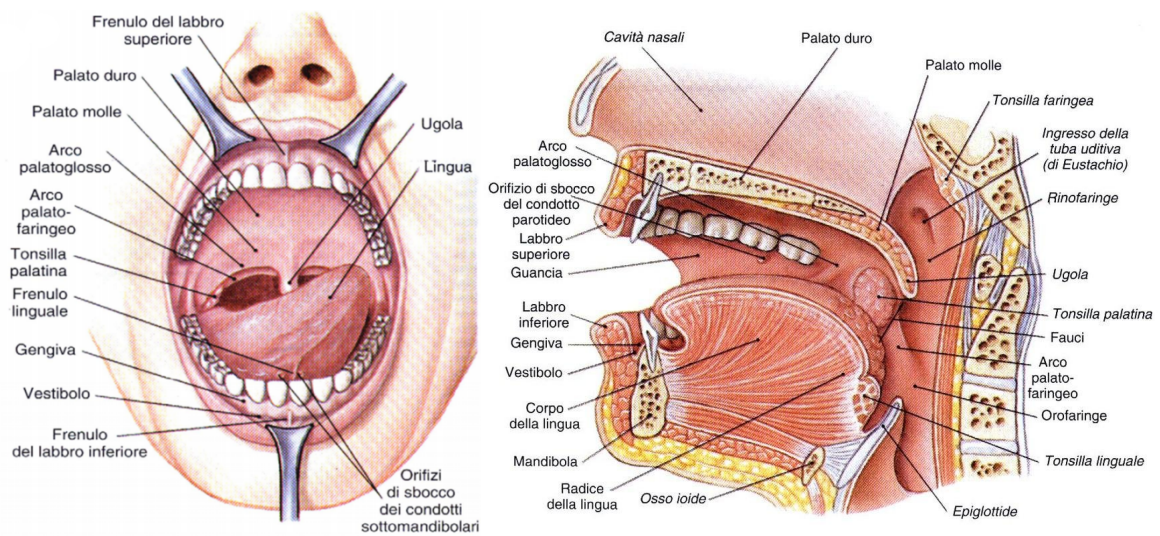


Fig. 7 – Cavità orale, veduta anteriore e sezione sagittale.

Comunica con l'esterno attraverso un'apertura fra le labbra, che prende il nome di *rima buccale* e, attraverso l'istmo delle fauci, si mette in continuità con la faringe. Viene, inoltre, divisa in due parti: il vestibolo della bocca e la cavità orale propriamente detta. Il **vestibolo della bocca** è lo spazio delimitato dalle labbra e dalle guance anteriormente e lateralmente e dai denti e dai processi alveolari posteriormente e medialmente; mentre, la **cavità orale propriamente detta** è lo spazio situato all'interno delle arcate alveolari dentali contenente la lingua (Fig. 7).

La cavità orale è rivestita dalla mucosa orale, che è organizzata diversamente secondo la specializzazione funzionale di varie regioni. Si distingue, infatti, in **mucosa masticatoria**, che riveste le gengive e il palato duro (ovvero quelle regioni sottoposte a forti sollecitazioni meccaniche durante la masticazione, con il conseguente rischio di tagli

e abrasioni), in *mucosa specializzata*, che ricopre il dorso della lingua, e in *mucosa di rivestimento*, che tappezza le guance e il palato molle.

3.1 Palato

Il palato si suddivide in *palato duro*, che separa la cavità orale dalla cavità nasale ed è formato dai processi palatini della mascella e dalle lamine orizzontali delle ossa palatine, e il *palato molle*, localizzato posteriormente al palato duro con il compito di separare la cavità orale dalla rinofaringe, chiudendo quest'ultima durante la deglutizione. Dal centro del margine posteriore del palato molle pende l'ugola, che previene l'ingresso prematuro del cibo in faringe. Ai lati dell'ugola si trovano due paia di archi palatali muscolari, gli archi palatoglossi e palatofaringei, e tra le due arcate sono ospitate le tonsille palatine.

3.2 Lingua

La *lingua* è un organo costituito sia da muscoli estrinseci, responsabili dei movimenti più grossolani, che intrinseci, responsabili dei movimenti di maggiore precisione come, ad esempio, l'articolazione del linguaggio.

Tutti questi muscoli sono sotto il controllo del nervo ipoglosso (XII).

È divisa in un corpo anteriore e una radice posteriore (situata nella faringe). Il dorso contiene numerose proiezioni sottili, dette *papille linguali*, e lungo i margini di molte di esse vi sono i calici guastativi. Una fila di papille circumvallate disposte a formare una V segna il confine tra corpo e radice. L'epitelio che riveste la superficie inferiore della lingua è più sottile e delicato rispetto a quello che riveste il dorso. Lungo la linea mediana inferiore vi è una sottile piega di membrana mucosa, il *frenulo linguale*, che connette il corpo dell'organo alla mucosa del pavimento orale risultando essenziale per evitare movimenti eccessivi. Su entrambi i lati del frenulo è visibile lo sbocco dei dotti di due paia di ghiandole salivari, le sottolinguali e le sottomandibolari.

Tra le principali funzioni della lingua troviamo la digestione meccanica del cibo tramite compressione, abrasione e rimescolamento; l'assistenza alla masticazione e alla

preparazione del bolo che verrà deglutito; l'analisi sensoriale tramite i recettori tattili, termici e gustativi e la secrezione di mucina e dell'enzima lipasi linguale.

3.3 Denti

I movimenti della lingua determinano il passaggio del cibo verso le superfici dei **denti**, responsabili della masticazione e della saturazione del cibo con le secrezioni salivari e gli enzimi. L'uomo presenta nella sua vita due dentizioni; la prima è definita decidua (lattea o caduca) mentre la seconda è definita permanente. La dentizione decidua è costituita da venti denti totali, dieci per ogni arcata, mentre quella permanente da trentadue denti, sedici per ciascuna arcata mascellare.

Di ciascun dente è possibile riconoscere una corona e una radice. La **corona** è la porzione di dente che estrude nel cavo orale ed è rivestita da **smalto**, il tessuto più duro dell'intero organismo umano; mentre la **radice** è la porzione di dente non visibile, rivestita da **cemento radicolare** e ancorata all'osso alveolare tramite il legamento parodontale. La zona di passaggio tra corona e radice, dove si incontrano smalto e cemento, prende il nome di **colletto dentario** e in una dentatura sana non è clinicamente visibile poiché vi aderisce la gengiva (**Fig. 8**).

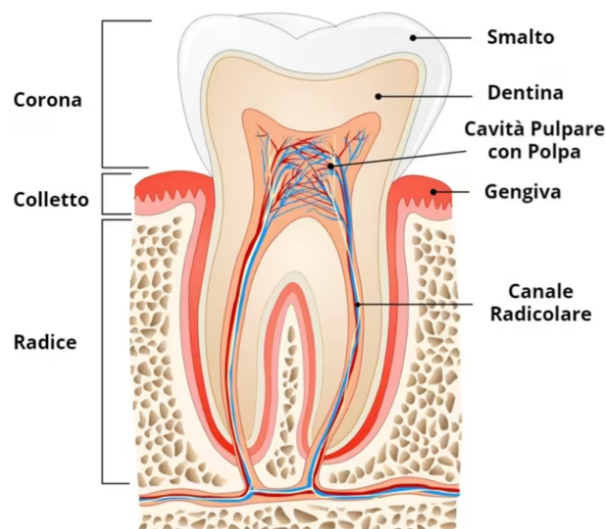


Fig. 8 – Sezione di un dente

Al di sotto di smalto e cemento radicolare si trova la **dentina**, che costituisce la maggior parte del dente e rappresenta il secondo tessuto più duro del corpo umano dopo lo smalto. Essa presenta un colore giallognolo e grazie alla sua elasticità protegge a livello della corona il sovrastante smalto da possibili fratture. Più internamente alla dentina si trova la cavità pulpare contenente la **polpa dentaria**, un tessuto connettivo lasso ricco in proteoglicani, glicosaminoglicani, acqua, cellule staminali e fibroblasti. La polpa riceve poi l'arteria dentale, la vena dentale e il nervo dentale. Essi attraversano prima il **forame apicale**, piccola apertura presente nell'apice della radice, poi il ristretto **canale radicolare** che li porta al centro della cavità pulpare.

3.4 Ghiandole salivari

Descrivendo la cavità orale è necessario menzionare anche le ghiandole salivari. In questo lavoro di tesi verrà approfondita la loro struttura, il meccanismo di secrezione della saliva, la sua composizione e le sue principali funzioni. Questo permetterà di comprendere in maniera facilitata perché i farmaci psicotropi, interferendo con i normali meccanismi d'azione, mostrano tra i loro più comuni effetti collaterali iposalivazione e xerostomia.

Denti, lingua, guance e palato sono tutte strutture che devono essere conservate integre e salvaguardate affinché possano svolgere la loro funzione. I tessuti molli di tutto l'apparato digerente sono protetti da uno strato lubrificante di muco secreto da singole cellule o da aggregati di cellule che formano ghiandole.

Le ghiandole della bocca sono dette **ghiandole salivari** e l'insieme dei loro secreti è detto saliva. Queste comprendono tre ghiandole pari principali, chiamate **ghiandole salivari maggiori** e rappresentate dalle ghiandole parotidi, sottomandibolari e sottolinguali (**Fig. 9**), oltre a parecchie centinaia di più piccole dimensioni sparse sulla superficie interna delle labbra, delle guance, del palato duro e molle e sulla superficie della lingua. Queste ultime prendono anche il nome di **ghiandole salivari minori** o ghiandole accessorie.

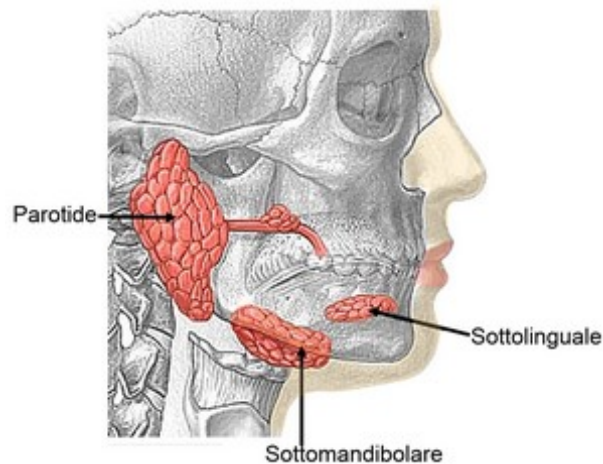


Fig. 9 – Ghiandole salivari maggiori

Le ghiandole salivari rientrano nella categoria delle ghiandole esocrine, ovvero strutture che riversano il loro secreto sulla superficie esterna del corpo o, come in questo caso, in cavità comunicanti con l'esterno. Esse elaborano principalmente due tipi di secrezioni e in base al tipo di secreto possono essere distinte in sierose, mucose e miste.

Le **ghiandole parotidi** sono le più grandi, ognuna pesa circa 25-30 g. La porzione anterosuperiore di ciascuna è compresa tra la superficie inferiore dell'arcata zigomatica e il margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo; mentre la porzione posteriore si estende dal processo mastoideo dell'osso temporale in avanti incrociando la superficie del muscolo massetere. Presentano un'organizzazione di tipo racemoso fino ai dotti principali, o dotti di Stenone, i quali sboccano lateralmente alle corone dei secondi molari superiori.

Le **ghiandole sottomandibolari** si trovano nel pavimento della bocca, lungo le superfici mediali della mandibola, al di sotto della linea miloioidea. Pesano circa 8-10 g l'una e anch'esse hanno un'organizzazione di tipo racemoso fino ai dotti principali, o dotti di Wharton, che si aprono ai due lati della carrucola sottolinguale, subito dietro ai denti.

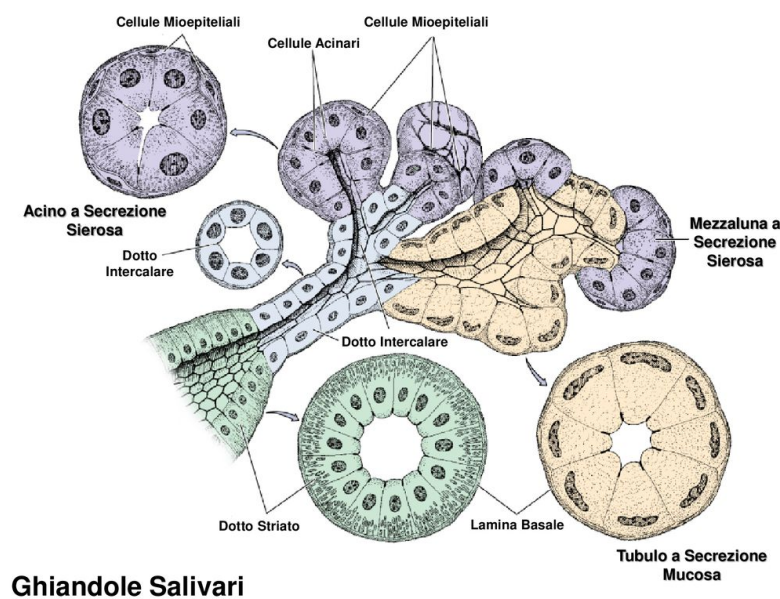
Le **ghiandole sottolinguali** sono, invece, ricoperte dalla mucosa che riveste il pavimento della bocca, pesano pochi grammi, circa 2-3, e sono drenate da più dotti. I dotti di Rivinus, che sboccano sulla papilla posta nella plica sottolinguale, e i dotti del Bartolino, che drenano la parte anteriore di queste formazioni e raggiungono la carrucola sottolinguale.

Le ghiandole parotidi hanno una secrezione di tipo sierosa, per cui l'elaborato si presenta fluido e ricco in proteine, a differenza delle ghiandole sottomandibolari e sottomandibolari le quali hanno invece una secrezione mista, sia sierosa che mucosa, dotata quindi di maggiore viscosità. Le ghiandole sottomandibolari sono però prevalentemente mucose, mentre le sottomandibolari prevalentemente sierose. Il secreto delle ghiandole salivari minori è principalmente mucoso, ovvero ricco di mucoproteine, la cui funzione principale è quella di lubrificare.

In conclusione, si può dire che la composizione della saliva, chiamata saliva completa o mista, varia in relazione alla particolare miscela di secreti prodotti dalle diverse ghiandole con gradi diversi di stimolazione.

3.4.1 Struttura dell'unità secretoria delle ghiandole salivari

In ogni ghiandola è distinguibile una porzione secernente, costituita da epitelio ghiandolare, detta parenchima, e una con funzione di sostegno, lo stroma, costituito da tessuto connettivo. Il parenchima è ulteriormente divisibile in una porzione secernente, detta adenomero, costituita da cellule disposte in modo da circoscrivere un lume, ovvero la parte prossimale del dotto, e in una porzione escrettrice, detta dotto escretore.



Ghiandole Salivari

Fig. 10 – Struttura dell'unità secretoria

Il dotto escretore di una ghiandola salivare si connette alla mucosa orale riversando il secreto all'interno della bocca. Entrando nella ghiandola il dotto si divide in rami principali, i dotti lobulari, e questi a loro volta, continuano a dividersi via via in rami sempre più piccoli: dotti intralobulari, dotti striati e infine dotti intercalati. I dotti intercalati terminano a fondo cieco negli acini, unità secretoria della ghiandola salivare, formati da cellule acinose o secretorie (**Fig. 10**).

Nelle ghiandole parotidi le cellule che formano l'acino sono cellule sierose, hanno il nucleo disposto alla base, un cospicuo reticolo endoplasmatico, un apparato del Golgi ben sviluppato e numerosi granuli che si dirigono verso la superficie acinare per andare incontro al processo di esocitosi. Gli acini delle ghiandole sottomandibolari e sottolinguali, invece, sono costituiti sia da cellule mucose che sierose. Le cellule mucose formano l'acino, sono piene di vacuoli ricchi di materiale secretorio, il nucleo è schiacciato alla base, l'apparato del Golgi si trova in posizione più apicale e il reticolo endoplasmatico ruvido è localizzato tra i vacuoli; le cellule sierose, invece, sono appiattite e si dispongono intorno a quelle mucose, formando la cosiddetta semiluna del Giannuzzi.

Posizionate intorno alle cellule acinari e nella porzione intercalata delle cellule duttali si nota anche la presenza di *cellule mioepiteliali*. Esse pur essendo classificate come cellule non muscolari, sono caratterizzate da un'elevata espressione di miofilamenti di actina e miosina nel loro citoplasma, che fanno della loro contrattilità una delle funzioni principali. Queste cellule sono altamente specializzate e possiedono un doppio fenotipo (epiteliale liscio e muscolare) e contribuiscono al drenaggio delle unità secretorie e duttali grazie alla presenza in esse dell'antigene calponina, proteina coinvolta nel sistema che regola la contrazione della muscolatura liscia.

La lunghezza e il diametro dei dotti variano a seconda del tipo di ghiandola. Nelle parotidi e nelle sottomandibolari i dotti sono alquanto ramificati e quelli striati costituiscono la parte più rilevante. Nelle ghiandole sottolinguali, così come in alcune accessorie, i dotti intercalati e striati sono meno sviluppati e in alcuni casi è addirittura difficile identificarli.

3.4.2 Meccanismo di secrezione salivare

Il meccanismo secretorio avviene in due fasi, di cui la prima si verifica a livello del **polo secretorio**, mentre la seconda a livello dei **dotti salivari**. In pratica, è nella regione delle cellule acinari e dei dotti intercalati, che insieme costituiscono appunto il polo secretorio, che si forma la saliva primaria; il secreto primario scorre poi verso il sistema dei dotti dove viene continuamente modificato prima di riversarsi nella cavità orale. Le peculiarità delle concentrazioni ioniche della saliva dipendono proprio da questo tipo di meccanismo.

I meccanismi che danno luogo alla formazione del secreto primario sono complessi, la produzione della saliva, infatti, è sotto il controllo di entrambe le branche del sistema nervoso autonomo, la branca simpatica e quella parasimpatica. Questi sistemi esercitano la propria azione non solo regolando l'attività secretoria, ma anche il flusso ematico. L'entità del flusso sanguigno che giunge alle ghiandole salivari è sicuramente correlata con quella della secrezione salivare, in quanto il liquido che costituisce la saliva deriva, oltre che dal liquido interstiziale, anche dal sangue capillare.

Un fattore importante è sicuramente costituito dall'aumento della concentrazione degli ioni calcio nelle cellule acinari, quando queste vengono raggiunte da impulsi portati attraverso le fibre che le innervano. Nella trasduzione del segnale le fibre parasimpatiche liberano il neurotrasmettitore acetilcolina, mentre le simpatiche adrenalina, ed esse in questi organi agiscono in sinergia. Una funzione chiave è svolta anche dalle proteine G enterotrimeriche composte da sub-unità α , β , γ .

Nella secrezione di saliva acquosa è coinvolto il **recettore muscarinico**. In condizioni di riposo la sub-unità α della proteina G, accoppiata al recettore muscarinico che si trova nella membrana della cellula acinare, lega una molecola di guanosi-difosfato (GDP). La stimolazione parasimpatica provoca la liberazione di acetilcolina che legandosi al recettore muscarinico permette alla sub-unità α di legare il guanosi-trifosfato (GTP). La sub-unità α poi si stacca e attiva la fosfolipasi C (PLC), la quale scinde il fosfatidilinositolo 4,5-difosfato (PIP₂) con formazione di inositolo trifosfato (IP₃) e diacilglicerolo (DAG). L'IP₃ funge da secondo messaggero avviando una cascata di eventi che portano all'aumento della concentrazione del calcio intracellulare.

Nella secrezione di saliva ricca di proteine e mucine è coinvolto, invece, il **recettore adrenergico β_2** . In condizioni di riposo la sub-unità α delle proteine G, accoppiata al recettore adrenergico β_2 che si trova nella membrana della cellula acinare, lega il guanosin-difosfato (GDP). La stimolazione simpatica provoca la liberazione di noradrenalina, che quando si lega al recettore permette alla sub-unità α di legare il guanosin-trifosfato (GTP), anziché il GDP. La sub-unità α legata al GTP si stacca e attiva l'enzima adenilatociclastasi. Questo enzima, a sua volta, scinde l'adenosin-trifosfato (ATP) dando origine ad adenosin-monofosfato ciclico (AMPc). L'AMPc attiva la fosfochinasi A (PKA), la quale, a sua volta, promuove tutti i processi di trascrizione genetica e sintesi proteica che portano alla formazione di proteine che vengono secrete per esocitosi. La fosfochinasi A determina anch'esso mobilizzazione di ioni calcio dalle riserve (**Fig. 11**).

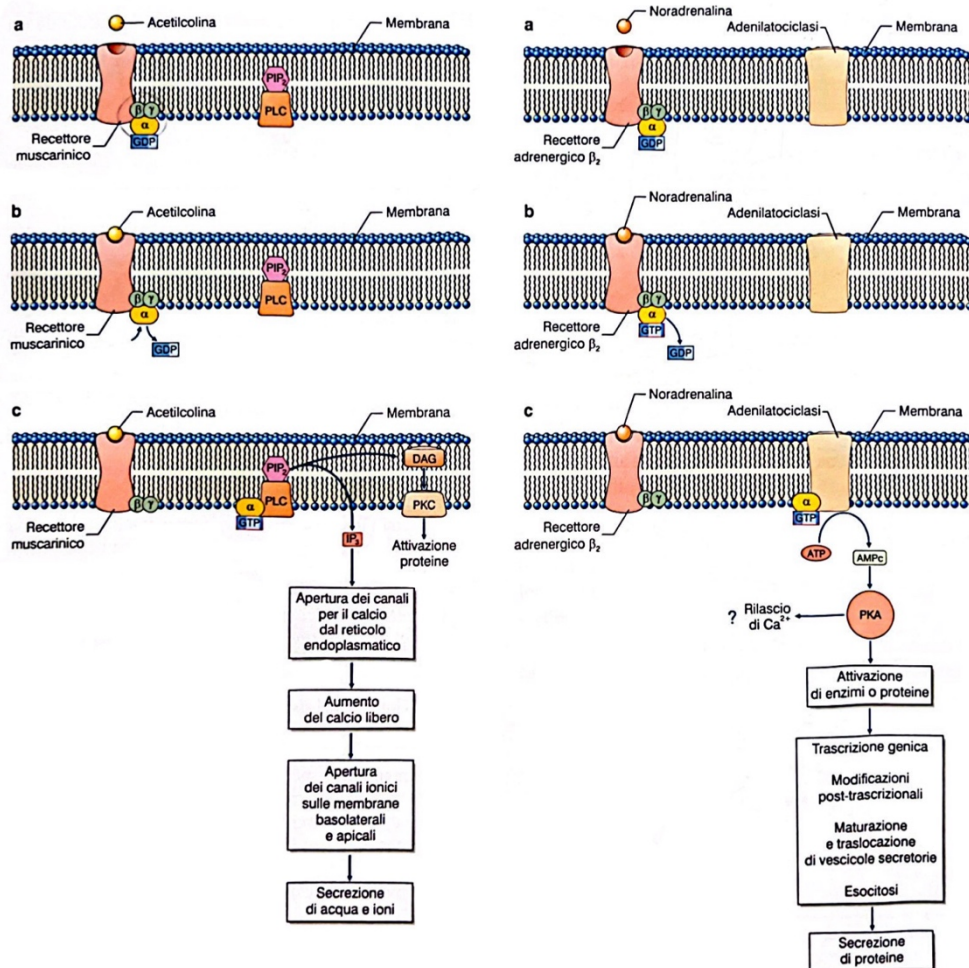


Fig. 11 – Rappresentazione schematica del funzionamento del recettore muscarinico a sinistra e del recettore adrenergico β_2 a destra nella secrezione salivare.

Immagine modificata da Manzoni D. e Scarnati E. [25].

La stimolazione del recettore muscarinico da parte dell'acetilcolina ha un effetto molto più marcato nell'indurre la secrezione primaria rispetto alla stimolazione mediata dalla noradrenalina.

L'aumento del calcio libero intracellulare determina l'attivazione di un insieme di meccanismi che modificano il volume cellulare, il pH intracellulare, i trasportatori e i canali ionici. Il risultato netto di questi processi è la formazione di una secrezione primaria che è abbastanza simile al liquido interstiziale per la concentrazione ionica di sodio e cloro, ma presenta una concentrazione un poco più alta di potassio e calcio. Pertanto, la saliva primaria è isotonica al plasma e questa secrezione determina il volume finale.

Quando la stimolazione cessa, la concentrazione intracellulare di calcio e i meccanismi coinvolti nel trasporto degli elettroliti ritornano allo stato iniziale in modo che la cellula sia di nuovo pronta per produrre saliva primaria qualora dovesse essere raggiunta da un ulteriore stimolo.

Come già accennato in precedenza, nei dotti, ed in particolare nel dotto escretore, avviene la modificazione del secreto primario. La saliva secreta all'interno del cavo orale non è più una soluzione isotonica, ma ipotonica. Questo è possibile perché avviene il riassorbimento attivo e abbondante di sodio e cloro e la secrezione attiva ma più scarsa di potassio e ioni bicarbonato all'interno di una struttura impermeabile che non permette alcun riassorbimento di acqua.

Ma è la velocità del flusso salivare all'interno dei dotti il fattore che principalmente determina le modificazioni. Il flusso dipende non solo dalla natura dello stimolo ma anche dalla durata e dall'intensità dello stesso. Le cellule dei dotti, infatti, sono controllate dall'attività delle fibre parasimpatiche e simpatiche, analogamente a quanto avviene nelle cellule del polo secretorio. La stimolazione parasimpatica dà origine a un forte flusso di saliva acquosa, mentre la stimolazione simpatica induce un flusso minore, ma più ricco di mucine e quindi particolarmente viscoso.

3.4.3 Saliva e funzioni salivari

Normalmente la secrezione salivare varia tra 800 e 1.500 ml al giorno, con un diverso contributo da parte di ciascun tipo di ghiandola. La saliva mista si presenta come liquido

ipotonico rispetto al plasma, il suo pH oscilla tra 6,5 - 7,5, il peso specifico tra 1,0024 e 1,0061 e la viscosità relativa tra 1,5 e 13,4. Queste forti variazioni riflettono le differenti concentrazioni che essa può avere a seconda che venga prodotta a riposo o sotto stimolazione.

In condizioni di riposo, infatti, circa il 70-75% viene prodotta dalle ghiandole sottomandibolari, il 20% circa dalle parotidi, il 2% dalle sottolinguali e il 6% circa dalle accessorie; mentre sotto stimolazione meccanica, come avviene durante la masticazione oppure per la presenza nella cavità orale di sostanze stimolanti, le parotidi diventano responsabili di oltre la metà della produzione salivare, mentre le sottomandibolari riducono la loro secrezione al 30-45%.

La saliva ha un ruolo di enorme importanza nel mantenere in buone condizioni i tessuti della bocca. Le funzioni principali sono, infatti, quelle di proteggere i tessuti del cavo orale mantenendoli umidi, fornire un secreto mucoso lubrificante, preparare il bolo alimentare e permettere la deglutizione, favorire la funzione gustativa e l'azione digestiva. Oltre a ciò, svolge il compito di allontanare il cibo dalla cavità orale dopo un pasto (clearance orale), ha azione tampone nei confronti degli acidi prodotti dai batteri grazie alla presenza di fosfati e ioni bicarbonato, azione antibatterica e remineralizzante.

3.4.4 Composizione della saliva

È ormai chiaro che la saliva mista è composta dall'insieme di una secrezione sierosa, ricca di acqua e enzimi e prodotta principalmente dalle ghiandole parotidi, e di una secrezione mista, sierosa e mucosa, molto vistosa, prodotta dalle ghiandole sottomandibolari e sottolinguali. Nella sua totalità, quindi, possiamo dire che la saliva è composta da acqua, che ne è il componente principale, elettroliti e sali e proteine di varia natura.

In termini di composizione ionica, si possono ritrovare: *calcio* e *fosfato*, che contribuiscono ad evitare la dissoluzione dello smalto dei denti, il *bicarbonato*, principale tampone che rappresenta una difesa efficace contro i prodotti acidi dei batteri cariogeni, il *fluoruro*, seppure presente in basse concentrazioni e il *tiocianato*, potente agente antibatterico.

Tra i principali costituenti organici, invece, troviamo proteine e mucoproteine. Queste proteine mostrano diverse proprietà. Si trovano quelle con proprietà lubrificanti, quali ad esempio le *mucine* che contribuiscono a mantenere umida la superficie di denti e mucosa orale; con proprietà digestive, come l'enzima *alfa-amilasi* (o *ptialina*), che demolisce l'amido scindendo il legame 1-4-alfa-glicosidico dando origine a maltosio, oppure le *lipasi salivari*, che iniziano la digestione dei lipidi; con proprietà antimicrobiche, come il *lisozima*, in grado di rompere il legame glicosidico β -1,4 del peptidoglicano presente nella parete dei batteri gram-positivi, la *lattoferrina*, glicoproteina chelante due ioni ferrici per molecola limitando così la crescita microbica, il *sistema latto-perossidasi*, le *istatine*, le *cistatine*, le *staterine* e le *immunoglobuline*.

Oltre a ciò, sono presenti anche zuccheri a basso peso molecolare, come glucosio, lipidi, ormoni steroidei, cortisolo, amminoacidi, urea, ammoniaca, creatina, cellule di sfaldamento della mucosa orale e linguale, globuli bianchi provenienti soprattutto dai margini gengivali, batteri normalmente presenti nella bocca e una piccola percentuale di fluido crevicolare [fisiologia, microbiologia, biologia].

Il **fluido crevicolare** è quello che insieme alla saliva bagna costantemente la cavità orale. È un essudato di origine plasmatica che, attraverso l'epitelio giunzionale, raggiunge il solco gengivale e il cui flusso è di circa 0,3 μ L/dente/ora in siti sani, ma vede un netto aumento in condizioni infiammatorie. La sua composizione è simile a quella del siero ed è, a differenza della saliva, molto ricco in proteine e meno in carboidrati. Troviamo infatti albumina, leucociti, immunoglobuline e complemento, ma anche cellule dell'immunità come neutrofili (95%), linfociti e monociti (5%) [24, 25, 26, 27, 28].

4. Effetti collaterali dei farmaci antidepressivi ed ansiolitici a livello del cavo orale

Molti farmaci psicotropi hanno effetti sulla salute orale, tanto che le condizioni della bocca di persone affette da disturbi mentali sono generalmente peggiori rispetto a quelle della popolazione generale [29, 30].

Nel corso degli ultimi anni sono stati indagati gli effetti avversi legati all'utilizzo cronico degli antidepressivi; esistono, invece, poche informazioni in letteratura riguardanti quelli legati all'uso di ansiolitici.

Uno studio condotto nel 2017 su pazienti Australiani, in terapia per problematiche di salute mentale ha riportato gli effetti collaterali più frequenti da cui è emerso che quasi tutti gli antidepressivi causano prevalentemente xerostomia e circa due terzi disgeusia. Altri effetti collaterali degli antidepressivi erano: aumento della salivazione (paradossalmente), stomatite, disfagia, bruxismo, glossite, discinesia tardiva, ingrossamento delle ghiandole salivari, edema della lingua, disturbi dentali, gengivite, alitosi, ulcere, malattia parodontale, eritema multiforme, rigidità della mandibola, candidosi orale, sindrome di Steven-Johnson ed erosione gengivale.

Lo studio rileva che anche i farmaci ansiolitici presentano effetti collaterali comuni agli antidepressivi. In particolare, un ruolo importante sembra essere svolto dalle benzodiazepine [29].

Questi risultati sono stati confermati da uno recente studio osservazionale in cui sono stati reclutati 46 pazienti con disturbi psichiatrici. La xerostomia si è rivelata l'effetto collaterale più comune tra i pazienti in trattamento con antidepressivi, sia di nuova che di vecchia generazione, e benzodiazepine. La glossite a carta geografica è stata la seconda manifestazione orale più comune, seguita dalla sindrome della bocca urente nei pazienti che assumevano antidepressivi. Così come lo studio precedente osservava tra gli effetti collaterali un aumento di salivazione, anche in questo studio è stata osservata la scialorrea in una percentuale molto ampia di pazienti in trattamento con benzodiazepine.

In entrambe i gruppi di pazienti (sottoposti a trattamento con antidepressivi o benzodiazepine) è stata osservata un'incidenza, seppur minore, di candidosi orale (**Fig. 12**) [30].

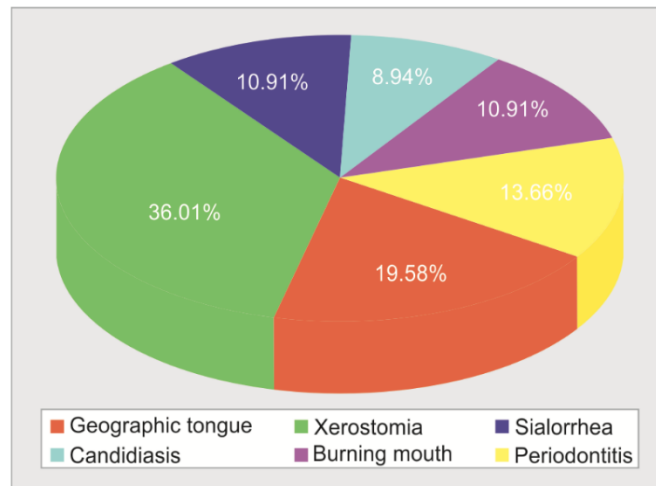


Fig. 12 – Il grafico a torta mostra le manifestazioni orali più comuni in seguito all'uso di psicofarmaci. Immagine modificata da Gandhi et al. [30]

Dagli studi fin qui analizzati emerge che gli ansiolitici, come gli antidepressivi manifestano effetti collaterali che alterano l'omeostasi del cavo orale quali: secchezza delle fauci, diminuzione del flusso salivare e/o alterazione della composizione della saliva [31].

4.1 Meccanismo d'azione dei farmaci antidepressivi ed ansiolitici

4.1.1 Effetti farmacologici degli antidepressivi

I farmaci antidepressivi, alterando l'attività parasimpatica e simpatica, possono interferire con la produzione e la composizione salivare.

In particolare, l'attività anticolinergica determina una predominanza della stimolazione simpatica con conseguente alterazione della produzione di saliva che si presenta più viscosa e meno copiosa; l'attività antiadrenergica determina una predominanza della stimolazione parasimpatica che comporta sia una diminuzione della portata salivare sia un'alterazione della sua composizione [25, 29, 31, 32].

Come già accennato nel capitolo precedente, per quanto riguarda il trattamento dei disturbi depressivi, ad oggi vengono considerati farmaci di prima linea gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI). Come opzioni di trattamento di seconda linea ritroviamo invece gli antidepressivi triciclici e gli inibitori delle monoamino-ossidasi (IMAO) [29]. Questo perché i farmaci di ultima generazione presentano un'azione anticolinergica più leggera, ma nonostante questo sono comunque associati a iposalivazione e secchezza delle fauci [31].

4.1.2 Effetti farmacologici delle benzodiazepine

Recenti studi condotti su animali da laboratorio (ratti) hanno tentato di identificare i meccanismi molecolari responsabili degli effetti sul cavo orale degli ansiolitici. I dati finora disponibili suggeriscono che gli ansiolitici possono esercitare effetti di iposalivazione e xerostomia sia con meccanismi diretti che indiretti [32].

Oltre a inibire i recettori muscarinici presenti nelle ghiandole salivari e responsabili del flusso salivare, le benzodiazepine possono aumentare l'attività del recettore GABA_A-R presente nelle ghiandole salivari, con una conseguente riduzione della secrezione salivare e inoltre, possono anche inibire i recettori β -adrenergici, bloccando a loro volta il rilascio di amilasi dalle ghiandole parotidi del ratto [33].

Uno studio interessante è quello di Tsukagoshi et al. che permette di comprendere dettagliatamente come l'utilizzo cronico di benzodiazepine, e in particolare il Diazepam, porta a una inibizione della risposta secretoria.

I siti di legame delle benzodiazepine non sono distribuiti solo nel cervello, ma anche nelle ghiandole salivari maggiori [34]; per questo motivo esse non solo sopprimono il sistema nervoso centrale, ma agiscono direttamente anche sulle ghiandole salivari [35]. La xerostomia, indotta dalle benzodiazepine, è mediata attraverso il collegamento di recettori delle benzodiazepine di tipo centrale (CBR) ai recettori GABA_A-R, contenenti canali per il cloro, e ai recettori delle benzodiazepine di tipo periferico (PBR) presenti sulla membrana mitocondriale della ghiandola salivare di ratto.

Le benzodiazepine inibiscono la secrezione salivare attraverso i CBR e i PBR. Questi recettori contengono un ligando endogeno specifico, il *diazepam-binding inhibitor* (**DBI**), distribuito in tutto il sistema nervoso centrale e negli organi periferici, i cui livelli sono regolati a livello trascrizionale. La somministrazione continua e prolungata di diazepam aumenta la concentrazione del regolatore trascrizionale del promotore del gene che codifica per il peptide adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP), che determina un aumento dei livelli del peptide DBI nelle ghiandole salivari. Il legame del DBI al PBR stimola la produzione di neurosteroidi come il pregnenolone (PRG), la cui espressione stimola l'attività inibitoria del recettore GABA_A-R, determinando un aumento dei livelli di Cl⁻ intracellulare, blocco del rilascio di Ca²⁺ a livello intracellulare e soppressione dell'efflusso di Cl⁻ attraverso i canali del cloruro calcio-dipendenti presenti nella membrana apicale delle cellule acinose. Questi eventi portano ad una diminuzione del movimento transcellulare di acqua, provocando una diminuzione della secrezione salivare (**Fig. 13**) [34].

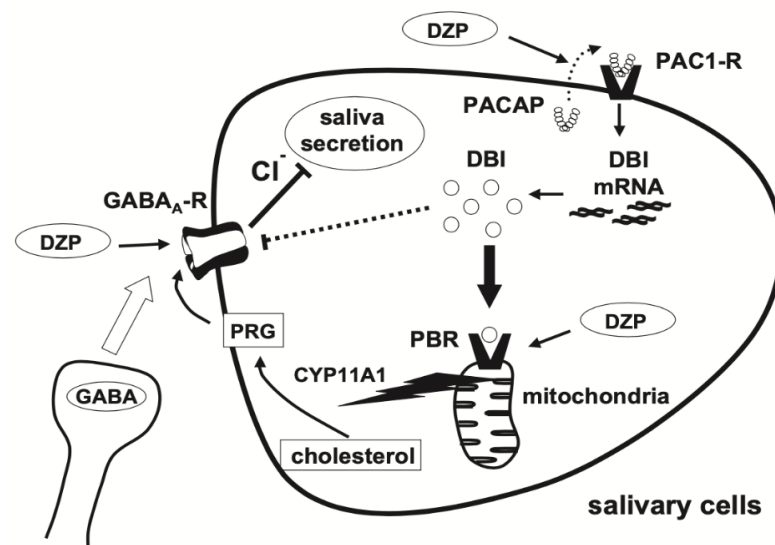


Fig. 13 – Via d'azione del diazepam-binding inhibitor (DBI) nelle ghiandole salivari.

Un ulteriore studio ha confermato l'effetto del trattamento cronico con diazepam sulle ghiandole parotidi di ratti Wistar, riscontrando allo stesso modo iposalivazione e ipertrofia delle cellule sierose [36].

4.1.3 Effetti citologici delle benzodiazepine

Mattioli et al. ha cercato di dare una risposta alla seguente domanda: “L’uso prolungato di benzodiazepine, oltre a ridurre il flusso salivare, può alterare il numero di cellule mioepiteliali e/o ridurre la proliferazione delle cellule acinari e duttali nelle ghiandole salivari?”.

Nello studio sono stati utilizzati 90 ratti Winstar maschi, ai quali sono stati somministrati due farmaci ansiolitici diversi dal diazepam: il midazolam e il lorazepam. Gli animali sono stati divisi in nove gruppi e hanno ricevuto diversi trattamenti come è possibile osservare in tabella (**Tab. 2**).

Groups	n	Drugs	Treatment period	Dose	Route of Administration
1- C30	10	Saline	1–30 days	0.1 mL	Intraperitoneal
2- C60	10	Saline	1–60 days	0.1 mL	Intraperitoneal
3- PILO	10	Pilocarpine ^a	1–60 days	0.05 mL	Topical
4- L30	10	Lorazepam ^b	1–30 days	0.5 mg/kg	Intramuscular
5- M30	10	Midazolam ^c	1–30 days	0.1 mg/kg	Intramuscular
6- LS60	10	Lorazepam	1–30 days	0.5 mg/kg	Intramuscular
		Saline	31–60 days	0.1 mL	Intraperitoneal
7- MS60	10	Midazolam	1–30 days	0.1 mg/kg	Intramuscular
		Saline	31–60 days	0.1 mL	Intraperitoneal
8- LP60	10	Lorazepam	1–30 days	0.5 mg/kg	Intramuscular
		Lorazepam + Pilocarpine	31–60 days	0.05 mL	Intramuscular and topical
9- MP60	10	Midazolam	1–30 days	0.1 mg/kg	Intramuscular
		Midazolam + Pilocarpine	31–60 days	0.05 mL	Intramuscular and topical

Tab. 2 – Divisione dei gruppi di controllo e sperimentali in base al tipo di farmaco utilizzato, al periodo di trattamento, alla dose giornaliera e alla via di somministrazione.

Immagine modificata da Mattioli et al. [33]

È stato confermato che la somministrazione esclusiva di lorazepam o midazolam per 30 giorni (L30 e M30) comporta una riduzione della portata del flusso salivare stimolato (SSFR) e un aumento del volume cellulare (ipertrofia acinare).

Il midazolam (M30) non ha mostrato interferenza né sulle cellule mioepiteliali né *sull’antigene nucleare proliferante* (PCNA), che funge da marcatore di proliferazione cellulare in grado di identificare le cellule acinari e duttali proliferanti.

Il lorazepam (L30), invece, ha mostrato un aumento del numero di cellule mioepiteliali, ma nessuna interferenza del PCNA (**Fig. 14**).

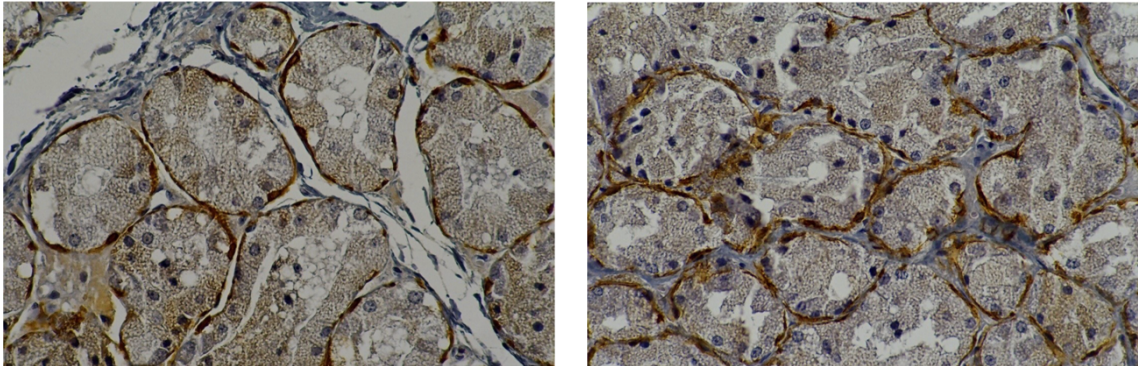


Fig. 14 – L'immagine di sinistra mostra la ghiandola parotidea di ratto sottoposta a 30 giorni con soluzione salina (C30), mentre quella di destra la stessa ghiandola sottoposta a 30 giorni lorazepam (L30). L30 mostra un numero maggiore di cellule mioepiteliali, evidenziate in marrone grazie alla colorazione immunohistochimica della calponina, rispetto a C30.

Immagini modificate da Mattioli et al. [33]

L'aumento del numero di cellule mioepiteliali in seguito alla somministrazione continuativa di lorazepam, potrebbe essere legata alla sua azione miorilassante, che porta ad una riduzione di secrezione salivare. È lecito ipotizzare che in mancanza di saliva, l'organismo, nel tentativo di aumentare l'attività delle cellule mioepiteliali ne induca un aumento.

La riduzione della SSFR è, invece, meno pronunciata nei gruppi trattati con lorazepam o midazolam insieme a soluzione salina per 60 giorni (MS60 e LS60). Questo è sicuramente dovuto al fatto che la somministrazione dei farmaci è stata intrapresa solo nei primi 30 giorni e nei restanti giorni gli animali hanno ricevuto solo fisiologica; questo avrebbe portato ad una riorganizzazione della fisiologia della secrezione salivare nelle ghiandole parotidi [33]. È anche noto però che l'uso prolungato di farmaci psicotropi è responsabile di alterazioni della sensibilità dei recettori, per cui un utilizzo prolungato del farmaco potrebbe comunque portare ad una riduzione degli effetti collaterali a causa della desensibilizzazione, resistenza o tolleranza al farmaco [37].

Negli ultimi due gruppi (LP60 e MP60) è stato somministrato lorazepam o midazolam associato a pilocarpina. È emerso l'attenuarsi del deficit di SSFR e l'aumento della velocità del flusso salivare. La pilocarpina è un parasimpaticomimetico di tipo muscarinico che interagisce positivamente con i recettori per l'acetilcolina presenti nelle ghiandole salivari.

La somministrazione di midazolam più pilocarpina (MP60) non ha aumentato il numero di cellule mioepiteliali, ma ha aumentato la proliferazione di cellule acinose e duttali (**Fig. 15**); la somministrazione di lorazepam più pilocarpina, invece, ha portato al ristabilimento del numero di cellule mioepiteliali e il ripristino del flusso salivare [33].

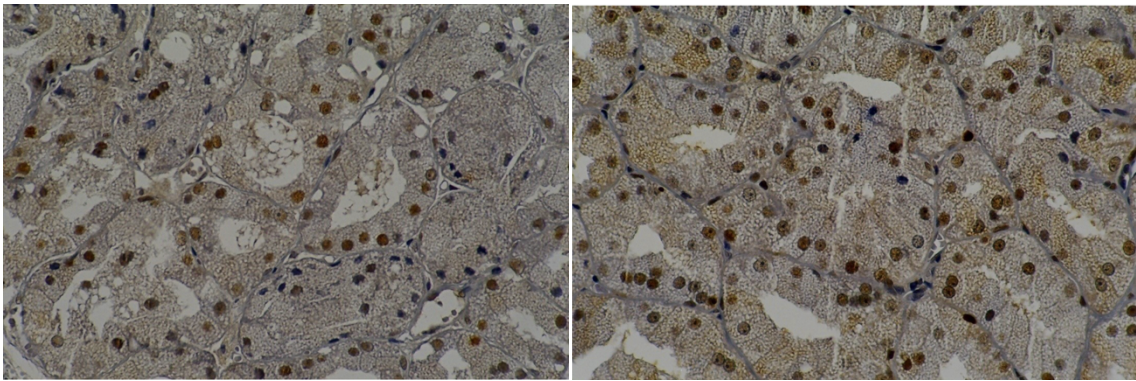


Fig. 15 – Ghiandola parotide di ratto sottoposta a midazolam + soluzione salina (MS60) nell'immagine di sinistra e ghiandola parotide di ratto sottoposta a midazolam + pilocarpina (MP60) nell'immagine di destra. A destra sono molto più evidenti le cellule acinose e duttali in proliferazione, evidenziate in marrone grazie alla colorazione immunohistochimica del PCNA.

Immagini modificate da Mattioli et al. [33]

In letteratura non è presente nessuno studio che spieghi un incremento di salivazione in seguito all'utilizzo di farmaci ansiolitici. L'unico riferimento trovato, in cui è stata segnalata ipersalivazione come effetto collaterale, è dovuto all'utilizzo combinato di antipsicotici atipici e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) [38].

4.2 Effetti collaterali legati ad un uso prolungato di farmaci ansiolitici

Si può parlare di *iposalivazione* o *iposcialia* quando c'è un'oggettiva riduzione della produzione salivare. Se, infatti, la quantità di saliva stimolata non arriva ad un valore compreso tra 0,7-1 ml/min, ma è inferiore, allora si tratta di iposalivazione [32].

L'iposalivazione, ma anche la presenza di malattie sistemiche o disidratazione, può portare a *xerostomia*, definita come la sensazione soggettiva di secchezza della bocca avvertita dal paziente il quale manifesta vari gradi di disagio o malessere. Questa percezione di secchezza, non solo diurna ma anche notturna, può però verificarsi anche in uno stato di normale flusso salivare [29, 31, 32]; la mancanza di mucine salivari secrete, piuttosto che la quantità di saliva, può giocare un ruolo maggiore nell'induzione di xerostomia [29].

È importante sottolineare che la secchezza delle fauci o la diminuzione della produzione salivare possono verificarsi durante periodi di stress e/o di ansia acuta o in presenza di frequenti disturbi depressivi indipendentemente dall'uso di ansiolitici e/o antidepressivi [32]. La xerostomia può essere indotta anche da altre cause, quali radioterapia di testa e collo, rimozione chirurgica delle ghiandole salivari, sindrome di Sjögren [39].

La riduzione di produzione salivare e quindi la secchezza del cavo orale può portare a sua volta a complicazioni e causare molteplici problemi clinici; se poi questa si cronicizza, si verificano anche notevoli cambiamenti a livello dei tessuti molli e di quelli duri. La mucosa si assottiglia e diventa pallida, perdendo l'aspetto lucido che normalmente presenta. La superficie dorsale della lingua appare secca e piena di spaccature e le papille filiformi si atrofizzano con importanti conseguenze sulla sensibilità gustativa. Uno dei sintomi riportati dai pazienti che soffrono di xerostomia è, infatti la *disgeusia* ovvero una diminuita capacità di percepire i sapori, che possono essere totalmente alterati o solo indeboliti. Oltre a ciò, si può avere anche *difficoltà nel parlare, problemi nella masticazione* e nella deglutizione di cibi solidi, liquidi o semisolidi. Questo viene indicato con il termine di *disfagia*, ovvero l'oggettiva difficoltà a deglutire.

Anche la superficie labiale si spacca più facilmente e frequentemente, i portatori di protesi mobili mostrano seri impedimenti per la mancanza di lubrificazione delle mucose e si ha un maggior rischio di sviluppare **ulcerazioni** e **mucositi**, ovvero infiammazioni dolorose e debilitanti della mucosa del cavo orale che possono espandersi a tutta la mucosa del tratto gastrointestinale portando a complicanze gravi.

La riduzione del flusso salivare e la grave diminuzione dei sistemi di difesa all'interno della bocca, in seguito ad una importante caduta del contenuto di sostanze antibatteriche, aumentano nettamente il rischio di infezioni orali, tra cui la **candidosi orale** (detta anche mugghetto). La candidosi è un'infezione del cavo orale causata dal fungo saprofita *Candida albicans* facente parte della normale flora microbica. È generalmente innocuo, fino a quando non si verifica un abbassamento del livello di difesa dell'organismo ed esso prolifera in maniera incontrollata, dando origine ad un'infezione fungina caratterizzata dalla comparsa prima di macchie biancastre, che si uniscono poi a formare vere e proprie placche disposte comunemente sul dorso della lingua, nella parte interna delle guance o sul palato [25, 29, 32, 40].

Nei soggetti che presentano un'insufficiente secrezione salivare è maggiore anche il rischio di sviluppare **carie dentali**. La carie dentale è un processo distruttivo dei tessuti duri del dente, ad andamento progressivo ed irreversibile, ad origine multifattoriale che scaturisce dall'interazione di tre diverse componenti:

- suscettibilità dell'ospite,
- dieta ricca di carboidrati fermentabili
- microrganismi ad attitudine cariogena [28].

È caratterizzata dalla demineralizzazione dei componenti minerali e dalla dissoluzione della matrice organica. La xerostomia, associata a disgeusia e a problemi di masticazione e deglutizione, può avere un'influenza negativa anche sulle scelte alimentari portando il paziente a preferire una dieta ricca di cibi cariogeni.

La riduzione del flusso salivare insieme all'aumento nella frequenza di assunzione di carboidrati nella dieta promuovono lo sviluppo di biofilm acidofilo, costituito soprattutto da batteri di *Streptococcus mutans* (più attivi durante gli stadi iniziali della

demineralizzazione e della formazione della cavità) e *Lattobacilli* (più attivi durante la progressione della cavità). Questi batteri sono in grado di metabolizzare acido dai carboidrati fermentabili ingeriti dall'individuo. La frequenza di assunzione di cibi dolci da parte del paziente ha una forte influenza sulla quantità di acido prodotta e la possibilità di distruzione del dente. Esiste una relazione tra i cibi cariogeni presenti nella dieta e la loro frequenza di assunzione, nello sviluppo delle carie dentali. Ad ogni pasto o spuntino che contiene saccarosio il pH del biofilm si abbassa. La gran parte del saccarosio assunto all'ora dei pasti risulta avere una minore cariogenicità rispetto a tutte le piccole quote assunte ad intervalli frequenti durante la giornata.

I carboidrati fermentabili comprendono il saccarosio, il fruttosio, il glucosio e l'amido cotto; mentre gli acidi prodotti includono l'acetico, il lattico, il formico e il propionico.

Con la presenza di una placca cariogena ogni volta che vengono assunti zuccheri si ha un rapido calo del pH, che se scende al di sotto del valore critico compreso tra 4,5 a 5,5 provoca demineralizzazione dello smalto e i fattori protettivi della saliva non riescono più ad invertire la distruzione della struttura dentale.

L'acido formato passa rapidamente nei piccoli canali di diffusione fra i prismi dello smalto o nelle superfici esposte delle radici sciogliendo il calcio e il minerale fosfato della superficie dello smalto e della struttura della dentina. Quando la sottosuperficie iniziale di una lesione cariosa è formata clinicamente si vede come un'area bianca, che può progredire fino alla comparsa di una vera e propria cavità [25, 29, 32, 39].

Inoltre, esistono strette correlazioni tra l'erosione dentale e i vari fattori di funzionalità salivare [25]. Per questo motivo i pazienti che presentano secchezza del cavo orale associata a problemi gastrointestinali, come reflusso o vomito, hanno anche un aumentato rischio di *erosione* [29]. L'erosione è il termine che indica il consumo progressivo dello smalto dentale a causa dell'azione di sostanze acide di origine endogena oppure esogena.

Di non minore importanza sono i rapporti esistenti tra il flusso salivare e le caratteristiche del parodonto, ovvero l'insieme dei tessuti duri (cemento e tessuto alveolare) e molli (gengiva e legamento parodontale) che circondano il dente, concorrendo alla sua stabilizzazione nell'arcata alveolare. Il venir meno della pulizia del flusso acquoso

operanti dalla saliva in condizioni normali accelerano la formazione della placca favorendo l'insorgenza di **malattie parodontali** quali gengivite prima e parodontite dopo, se essa non viene adeguatamente trattata [25].

A tutto ciò si può associare l'**alitosi**, conosciuta anche come “malodore orale” o semplicemente “alito cattivo”. Essa consiste in un odore sgradevole dell'aria espirata, le cui fonti e le cause possono essere locali o sistemiche. Gli effetti sull'individuo possono creare una sensibilità che conduce ad un handicap sociale, che può danneggiare o modificare il modo di vivere e le relazioni personali e sociali. Quando il paziente chiede del suo alito, bisogna considerare seriamente la sua richiesta di aiuto [39].

La xerostomia è anche causa della **sindrome della bocca urente** o *Burning Mouth Syndrome* che può causare bruciore, formicolio o intorpidimento della lingua, del palato, delle labbra o di altre superfici mucose della bocca, spesso bilateralmente e talvolta in più foci. Il dolore può essere significativo e può verificarsi quotidianamente, può essere costante o aumentare nell'arco della giornata e può essere alleviato dal mangiare o dal bere [41].

Oltre ad iposalivazione e xerostomia, e a tutte le problematiche a cui esse portano a livello del cavo orale, altre complicazioni legate all'utilizzo nel lungo periodo di ansiolitici, seppur meno frequenti sono la discinesia tardiva e la sindrome di Stevens-Johnson.

La **discinesia tardiva** è un disturbo neurologico caratterizzato da movimenti involontari e ripetitivi di mandibola, labbra e lingua. Alcune persone, tuttavia, sperimentano movimenti involontari anche degli arti o difficoltà nella respirazione [42].

La **sindrome di Stevens-Johnson** è una malattia rara piuttosto grave che interessa la cute e le mucose e nella maggior parte dei casi è dovuta a una grave reazione del sistema immunitario (grave reazione da ipersensibilità) ad un farmaco o ad un'infezione. Inizialmente la malattia si presenta con sintomi aspecifici (sintomi simil-influenzali) e solo in seguito compare eruzione cutanea di colore rosso-viola, vesciche e lesioni sulla pelle e sulle mucose del corpo (inclusi occhi, bocca, vagina e ano) e conseguente

desquamazione cutanea. Il trattamento prevede la sospensione del farmaco che ha causato la malattia [43].

5. Trattamento del paziente con disturbo psichiatrico

In generale il trattamento del paziente affetto da disturbo d'ansia è basato su:

1) Approccio terapeutico di base

- Eliminare l'assunzione di caffeina, alcool e abuso di sostanze. Per alcuni pazienti si aggiungono, infatti, problemi di abuso di alcool o di altre sostanze nel tentativo di auto-curarsi. Questo però porta alla complicazione del problema preesistente.
- La diagnosi e la cura è di fondamentale importanza. I disturbi d'ansia possono, infatti, manifestarsi in concomitanza con la depressione.
- Fare esercizio fisico. La partecipazione ad un'intensa attività aerobica o ad uno sport attivo aiuta ad eliminare i sintomi fisici e psicologici e sviluppa il senso di controllo del paziente.

2) Terapia cognitiva comportamentale

È, inoltre, necessario che il paziente inizi un percorso con un esperto terapeuta comportamentale. Si sono dimostrati efficaci sia il rilassamento sia il biofeedback, che consente d'imparare a controllare funzioni corporee normalmente involontarie, come tensione muscolare, pressione sanguigna, ritmi elettroencefalografici o frequenza cardiaca. Il supporto di amici e famiglia è un altro fattore determinante per ottenere risultati.

3) Farmacoterapia

- Il trattamento di base deve prevedere prima di tutto la correzione delle abitudini del paziente. Modificare le abitudini del sonno e dell'attività fisica e cercare di realizzare un miglioramento generale della persona.
- L'identificazione del problema specifico del paziente è essenziale, in quando il trattamento è differente per ogni tipo di disturbo.
- Quando il trattamento farmacologico è ritenuto necessario, i farmaci di scelta sono gli antidepressivi e gli ansiolitici, in particolare le benzodiazepine con l'obiettivo di eliminare l'ansia e indurre il sonno.

5.1 Cura dell'igiene dentale

1) Valutazione

- È importante che l'odontoiatra o l'igienista dentale monitori attentamente l'anamnesi medica e farmacologica del paziente. È necessario annotare in cartella tutti gli effetti collaterali e le controindicazioni dei farmaci assunti.
- Può essere utile riesaminare regolarmente i consulti con il medico/psichiatra che ha in cura il paziente.
- È inoltre fondamentale svolgere un attento esame intraorale ed extraorale: cercare segni della xerostomia o disturbi causati da secchezza orale è molto importante in questa tipologia di pazienti. Durante la prima visita e la raccolta dei dati anamnestici, è utile chiedere al paziente se presenta sintomi da bocca secca o urente, anche se esso non presenta sintomi clinici evidenti.

2) Approccio

- Il paziente può apparire molto nervoso, eccitabile e teso. Accettarlo senza emettere giudizi o critiche è di fondamentale importanza. Non tentare, inoltre, di cambiare comportamento perché potrebbe determinare sintomi di attacco di panico.
- Posizionare attentamente la lampada e fare indossare occhiali protettivi colorati se il paziente mostra, come effetto collaterale della terapia farmacologica, ipersensibilità alla luce.
- Spiegare al paziente ogni fase delle manovre che verranno svolte e mantenere un dialogo il quanto più aperto possibile. Per quelle procedure in cui il paziente deve rimanere fermo, come quando si applicano dei sigillanti, spiegare e poi distrarre l'attenzione del paziente dalla procedura.
- È necessario ed efficace un buon controllo del dolore, per questo può essere utile usare l'anestesia locale per la strumentazione, cercando di effettuare iniezioni delicate e indolori.
- Gli appuntamenti devono essere fissati preferibilmente al mattino evitando le attese inutili. Rendere la durata degli appuntamenti il più breve possibile e programmarli in modo da evitare un eccessivo stress.

- Durante lo svolgimento della seduta fare attenzione all'insorgenza dei sintomi dell'attacco di panico, quali sudorazione o iperventilazione. In questi casi, se ne sente la necessità, permettere al paziente di mettersi seduto e fare brevi pause.
- Avere anche cura di prevenire l'ipotensione posturale, che si può verificare quando la pressione arteriosa sanguigna si abbassa repentinamente. Passare quindi dalla posizione sdraiata a quella reclinata lentamente e, prima che il paziente si alzi, lasciarlo seduto per qualche minuto.

3) Procedure post-trattamento

Dopo la strumentazione meccanica e manuale è utile l'applicazione professionale di gel o di vernici al fluoro, specialmente se il paziente presenta xerostomia o segni di secchezza delle fauci.

4) Istruzioni domiciliari e gestione della xerostomia

- È di fondamentale importanza istruire il paziente su quelle che sono le corrette pratiche di igiene orale domiciliare, portandolo nel tempo al corretto controllo del biofilm dentale e al mantenimento degli elementi dentali e del tessuto parodontale.
- In caso di xerostomia prescrivere l'utilizzo quotidiano di dentifrici e collutori contenenti fluoro più sostituti salivari fluorizzati in modo da abbassare il rischio di carie dentali.
- Sempre per la prevenzione della carie dentale, ed in particolare in caso di secchezza orale, è importante far comprendere al paziente l'importanza di seguire una dieta anticariogena, evitando il più possibile l'assunzione di carboidrati fermentabili, contenuti in particolare in caramelle, dolci e bevande zuccherate.
- Per la gestione della xerostomia si può pensare anche ad una terapia con pilocarpina in associazione alla terapia con antipsicotici.

5.2 Protocollo per la prevenzione e il controllo della carie dentale

La carie dentale si può prevenire, essendo l'infezione controllabile. Inoltre, nelle fasi iniziali di malattia, attuando la remineralizzazione della struttura naturale del dente, è possibile invertire il processo.

L'igienista dentale diventa quindi una figura professionale fondamentale, in grado di individuare strategie personalizzate per soddisfare tutti i bisogni del paziente. Il piano di cura avrà lo scopo di curare le lesioni cariose non reversibili, ma dovrà anche fornire nuove pratiche di igiene personale fino a quel momento mai utilizzate dal paziente, in modo da prevenire nuove lesioni.

Come già detto precedentemente, prima di tutto è fondamentale svolgere un'accurata anamnesi. Fare domande dirette al paziente serve sia a valutare lo stato di igiene orale giornaliera e l'uso di presidi contenenti fluoro, ma anche a stimolare l'interesse per incoraggiare il paziente a considerare le sue attuali abitudini di igiene orale come potenziali cause di problemi.

Dopo di che, la gestione della carie inizia con la valutazione dei fattori di rischio. I fattori di rischio sono abitudini, comportamenti, stili di vita o condizioni che, quando esistenti, aumentano la probabilità del verificarsi di una patologia. È fondamentale poi fornire al paziente informazioni reali inerenti allo sviluppo e alla trasmissibilità della carie, cosa le causa e come si sviluppano, e il fatto che la prima formazione non è una cavità ma un'area di demineralizzazione sulla quale si può ancora agire attraverso un'adeguata remineralizzazione con prodotti fluorati.

Per aumentare la compliance del paziente è anche importante correlare le carie dentali a quelle che sono le sue abitudini comportamentali, al suo stile di vita e alla sua dieta informandolo su quali abitudini necessitano di essere modificate per arrestare il processo di demineralizzazione e favorire la remineralizzazione. Incoraggiare, inoltre, il paziente ad adottare metodi preventivi per la carie e istruire i familiari o le persone a lui vicine per supportare il percorso.

La preparazione e l'introduzione di un protocollo personalizzato per la prevenzione o il controllo delle carie, che dia particolare importanza alla remineralizzazione di lesioni precoci non cavitate, può porre la base per un programma di successo. L'obiettivo è fornire al paziente cura e educazione in modo positivo così che la salute dentale sia duratura.

5.2.1 Piano di cura e di mantenimento

- Individuare la presenza di carie dentali non reversibili che necessitano di cure conservative; le radiografie non devono essere fatte di routine, ma solo quando i riscontri oggettivi lo suggeriscono.
- Controllare ad ogni appuntamento il quantitativo di biofilm presente, ricettacolo di infezioni, aiutandosi con l'ausilio di un rivelatore di placca e rimuoverlo completamente.
- Apportare modifiche alla dieta, limitando il più possibile l'assunzione di carboidrati fermentabili, in particolare tra i pasti principali.
- È possibile prescrivere anche sciacqui con clorexidina, seppure per un tempo limitato. La clorexidina avendo un'azione antisettica ad ampio spettro d'azione è altamente efficace contro le infezioni da *S. mutans*.
- Individuare la presenza di aree di demineralizzazione.
- Valutare la necessità di applicazione di sigillanti.
- Controllare i margini delle otturazioni. Le otturazioni ben eseguite con ottimi margini aiuteranno ad avere un numero più basso nella conta batterica nella cavità orale.
- Verificare che il paziente segua le indicazioni relative alla cura orale personale e all'utilizzo domiciliare di prodotti fluorati.

5.2.2 Protocollo di remineralizzazione

- Consigliare al paziente l'utilizzo di un dentifricio con fluoro 2 o 3 volte al giorno spazzolando per almeno 3 minuti. Dopo il corretto spazzolamento usare un collutorio al fluoro non contenente alcol.
- Può essere raccomandato anche l'utilizzo di gel fluorato.
- L'applicazione dei sigillanti nei pazienti a rischio è un ottimo rimedio per ridurre l'insorgenza di lesioni cariose a livello di solchi e fossette dei denti molari.
- Ripetere periodicamente le applicazioni professionali di vernici al fluoro.
- Masticare chewingum senza zucchero, ma con xilitolo, è di grande aiuto. Lo xilitolo, infatti, aiuta a ridurre i livelli di *S. mutans* e a promuovere la remineralizzazione.

5.2.3 Presidi consigliati

Spazzolino

Lo spazzolino è il principale strumento per la rimozione del biofilm batterico ed una componente necessaria per il controllo delle patologie orali. La scelta dello spazzolino da parte dell'operatore si deve basare principalmente sulla tipologia di paziente che si ha di fronte. Il fattore che influenza la selezione di uno spazzolino, manuale o elettrico, è essenzialmente la capacità da parte del paziente di utilizzare correttamente lo strumento rimuovendo il biofilm da tutte le superfici dentali senza danneggiare il tessuto molle o la struttura del dente.

Recenti studi hanno dimostrato che gli attuali spazzolini elettrici, per quanto riguarda movimento e velocità, non possono essere raggiunti dagli spazzolini manuali e sono più efficaci nel rimuovere l'accumulo di placca. Ne esistono tantissime tipologie in commercio, con diverso movimento e velocità della testina. Essendo sicuri, possono essere utilizzati da tutti i tipi di pazienti (sia da quelli fisicamente abili che da quelli diversamente abili o con destrezza limitata) a patto che l'operatore mostri come impugnare correttamente lo strumento per poter raggiungere tutte le aree del cavo orale e come posizionare la testina per ottenere il miglior risultato senza danneggiare i tessuti.

Per i pazienti che, per un qualsiasi motivo, non vogliono o possono utilizzare lo spazzolino elettrico si consiglia l'utilizzo di quello manuale. Uno spazzolino manuale efficace deve avere determinate caratteristiche, tra cui adattarsi alle esigenze del paziente per misura, forma e struttura, deve essere ergonomico e di semplice utilizzo, si deve lavare ed asciugare velocemente, deve resistere all'umidità, durare nel tempo e costare poco.

Nel caso in cui la scelta ricada sull'utilizzo di uno spazzolino manuale è necessario poi educare il paziente alla tecnica corretta di spazzolamento. Il **metodo bass**, ad esempio, è un metodo indicato per tutti i pazienti e ampiamente accettato perché efficace e in grado di rimuovere il biofilm adiacente e al di sotto del margine gengivale, ovvero le aree più importanti da mantenere pulite per il controllo delle infezioni gengivali e parodontali.

Questa tecnica consiste innanzitutto nel posizionare le setole dello spazzolino parallele all'asse lungo del dente, per poi inclinarle verso il margine gengivale, formando un angolo di 45°.

In questo modo le estremità delle setole vengono dirette verso il solco gengivale ed esercitando una leggera pressione si fanno penetrare al suo interno e nello spazio interprossimale. A questo punto si fa oscillare lo spazzolino avanti e indietro con brevi movimenti senza disimpegnare le punte delle setole dal solco per circa 10 volte, dopo di che ci si dirige verso i gruppi vicini di 2-3 denti. Si ripete l'intero movimento ad ogni posizione attorno alle arcate mascellari e mandibolari, sia dal lato vestibolare che dal lato linguale (**Fig. 16**).

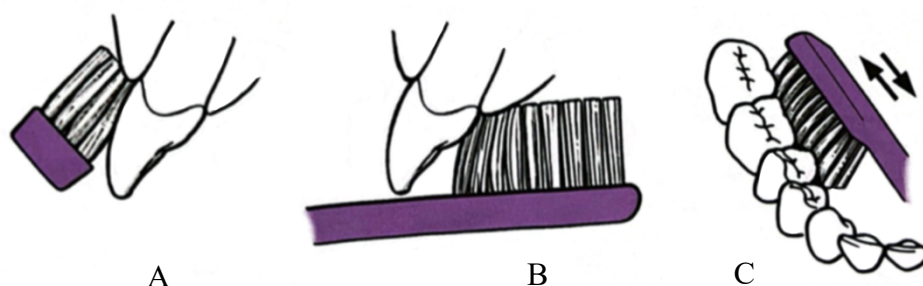


Fig. 16 – Tecnica di spazzolamento di Bass. (A) Le punte delle setole sono dirette verso il solco gengivale approssimativamente a 45° all'asse verticale del dente. (B) Posizione per la superficie palatale dei denti mascellari anteriori. (C) Spazzolino in posizione per le superfici linguali dei denti mandibolari posteriori. Immagine modificata da Wilkins E. M. [39]

Questa tecnica può però avere dei limiti. L'abilità richiesta può essere troppa per certi pazienti oppure un movimento troppo vigoroso può danneggiare il margine gengivale.

La procedura con movimento rotatorio dello spazzolino può precedere lo spazzolamento del solco, quando il paziente ritiene che ciò aiuti a pulire maggiormente i denti, ma in ogni caso i due metodi dovrebbero essere eseguiti separatamente, piuttosto che cercare di combinarli in ciò che è stato definita *tecnica di bass modificata*.

Tuttavia, lo spazzolamento non può rimuovere efficacemente il biofilm dalla superficie interprossimale del dente e della gengiva adiacente, con la stessa efficacia con la quale pulisce le superfici vestibolari. Il controllo del biofilm batterico negli spazi interdentali risulta, quindi, essere essenziale per completare il programma di cura domiciliare del paziente. Una volta che esso ha acquisito le procedure basilari e dà più valore alla salute orale, il suo programma di prevenzione diventa uno dei suoi obiettivi di salute. A questo punto si può introdurre un programma di perfezionamento.

Filo interdentale

L'uso efficace del filo interdentale contribuisce alla salute gengivale rimuovendo il biofilm, riducendo il sanguinamento e quindi l'infiammazione. In commercio esistono tantissimi tipi di filo interdentale, diversi per materiale (seta, nylon, PTFE espanso), cerati o non cerati, bianchi o colorati e ai quali possono essere aggiunti aromi o agenti terapeutici, come fluoruro e sbiancanti. Indipendentemente dalla tipologia di filo è stato dimostrato che la rimozione del biofilm dipende esclusivamente da come esso viene utilizzato.

La tecnica corretta di utilizzo consiste nel prendere 30-40 cm di filo, arrotolando le estremità attorno al dito medio di ogni mano e lasciando disponibile solo 1-1,5 cm di lunghezza tra le dita. Per l'inserzione dei mascellari è consigliato tenere il filo tra pollice e indice (A) o tra i due pollici (B); per l'arcata mandibolare il filo va direzionato invece verso il basso guidandolo con gli indici (C). Tenendolo saldamente, il filo va passato tra i denti con un movimento di scorrimento lento e delicato e una volta oltrepassato il punto di contatto tra due denti adiacenti (D), è necessario premerlo contro uno dei due denti curvandolo fino a formare una "C" e muovendolo delicatamente in senso orizzontale e verticale al di sotto della gengiva (E, F). La pulizia dei denti adiacenti va eseguita separatamente; per il versante distale il filo va curvato medialmente (G), mentre per il versante mesiale il filo va curvato distalmente intorno al dente. Far scorrere il filo di volta in volta, utilizzando una posizione nuova per ogni superficie interprossimale (**Fig. 17**).

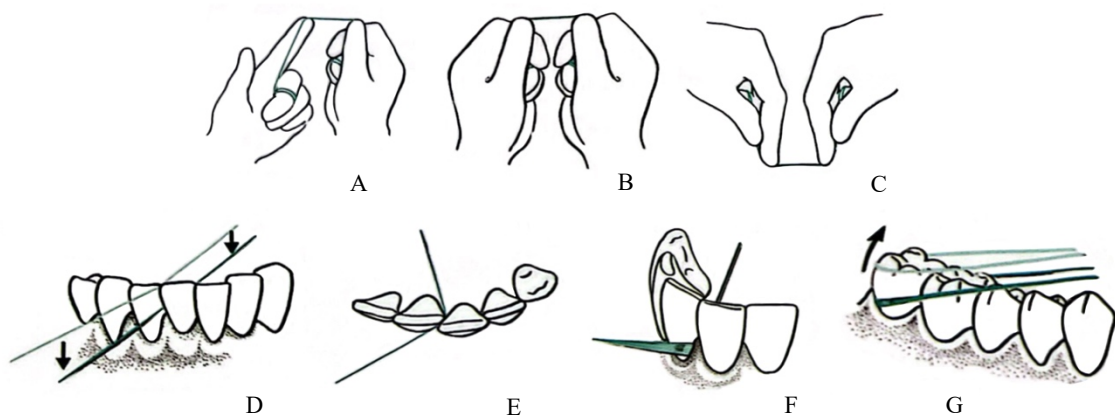


Fig. 17 – Utilizzo del filo interdentale. Immagine modificata da Wilkins E. M. [39]

Attenzione però a non esercitare un'eccessiva pressione, in particolare se si usa un filo molto sottile che tende a ledere i tessuti più facilmente che un filo spesso, perché può essere distruttiva per l'attacco epiteliale.

Risultati migliori possono essere ottenuti utilizzando il filo interdentale prima dello spazzolamento dei denti. In questo modo, durante lo spazzolamento si facilita il raggiungimento e l'assorbimento del fluoro contenuto nel dentifricio a livello della superficie interprossimale dei denti, prevenendo la formazione della carie.

Scovolini e spazzolino monociuffo

Quando il filo interdentale viene applicato con pressione su una superficie interprossimale piatta o convessa il biofilm viene rimosso correttamente; ciò non accade però quando viene utilizzato su una superficie concava, perché il contatto del filo con la superficie dentale non è possibile. In questo caso è consigliabile quindi utilizzare dei dispositivi supplementari per la rimozione dei depositi batterici, tra cui scovolini (o spazzolini interdentali) e spazzolini monociuffo (**Fig. 18**).



Fig. 18 – L'immagine di sinistra mostra gli scovolini, diversi per dimensione; l'immagine di destra mostra uno spazzolino monociuffo.

In commercio sono disponibili tantissime tipologie di scovolini, tra cui quelli formati da filamenti di nylon morbidi intrecciati su un'anima di plastica o acciaio inossidabile e montati su un manico riutilizzabile oppure quelli in cui l'anima si continua formando un piccolo manico. Sono disponibili in varie dimensioni, per lunghezza e diametro, e sono

indicati sia per la rimozione di biofilm e detriti, quando gli spazi interdentali sono molto ampi oppure le superfici interprossimali concave, sia per l'applicazione di agenti chemioterapici o antibatterici per il controllo del biofilm o contenenti fluoro per la prevenzione della carie dentale. È fondamentale scegliere il diametro adeguato ed inserirlo con un'angolazione adatta all'anatomia gengivale per poi farlo scivolare avanti e indietro diverse volte.

Lo spazzolino monociufo è, invece, uno spazzolino che presenta un diametro di 3-6 mm, può essere piatto o conico e avere il manico dritto o angolato. Anch'esso è utile per la detersione delle zone interprossimali ampie, delle superfici distali dei denti posteriori e quando c'è un affollamento dentale

Pulscilingua (o nettalingua)

Una pulizia completa della bocca include anche la cura della lingua. Pulire la lingua ritarda la formazione e l'accumulo di biofilm batterico, riduce la carica batterica orale e la possibilità di alitosi. Il nettalingua può essere in plastica, acciaio inossidabile o altro metallo flessibile; ha una forma incurvata ed è largo abbastanza per adattarsi alla superficie della lingua senza colpire i denti. Si pone verso la parte posteriore della superficie dorsale e premendo leggermente si tira in avanti, ripetendo la procedura per diverse volte (**fig. 19**).

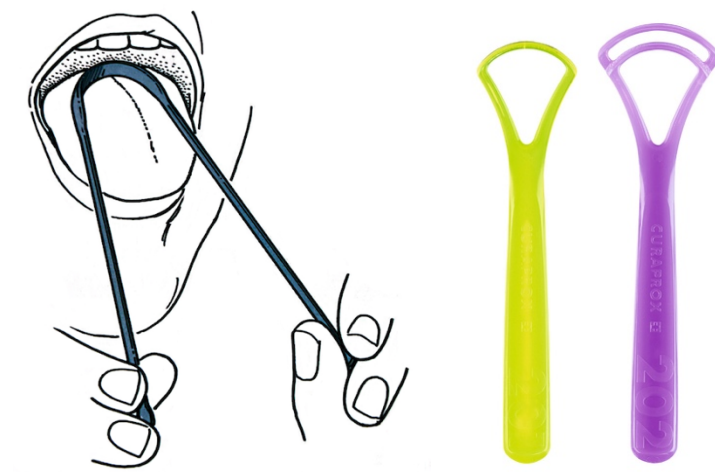


Fig. 19 – Pulscilingua (o nettalingua). Immagine modificata da Wilkins E. M. [39]

Fluoruri per uso domiciliare e professionale

Sono molteplici gli effetti del fluoro nella prevenzione della carie dentale. Quando esso è presente sulla superficie dello smalto si inserisce stabilmente nella molecola di idrossiapatite, mediante una reazione chimica, trasformandola in fluoroapatite, ovvero una sostanza molto più resistente all'attacco da parte degli acidi, prevenendo la demineralizzazione. Inoltre, il fluoro favorisce la remineralizzazione dello smalto consentendo il fissaggio di ioni calcio e fosfato e ad alte concentrazioni interferisce addirittura con la crescita e il metabolismo dei batteri. Quindi, rendere il fluoro disponibile per i denti è la chiave per la sua efficacia. La fluorizzazione è stata riconosciuta come la pratica più efficiente, efficace, affidabile ed economica per migliorare e mantenere l'igiene orale.

Il fluoro può essere acquisito già attraverso l'uso di acqua fluorizzata. Si è visto che il solo utilizzo continuato di acqua fluorizzata dalla nascita può portare al 40-65% di lesioni cariose in meno. Ma ciò non è sufficiente e l'applicazione topica di fluoro risulta essere una parte essenziale di un programma di prevenzione totale in particolare per i pazienti ad alto rischio di carie dentale.

I fluoruri ad applicazione topica sono disponibili in commercio sia come dentifrici, collutori e gel ad uso domiciliare, sia come gel e vernici che invece vengono applicate professionalmente in studio. L'applicazione professionale di un agente di prevenzione ad alta concentrazione di fluoro è basata sulla valutazione del rischio di carie del singolo paziente e destinata ad individui a rischio di carie dentale.

Il *dentifricio* è una sostanza di consistenza pastosa, gelificata o fluida che ha lo scopo di completare la detersione delle superfici dentali insieme all'azione meccanica dello spazzolino.

I benefici preventivi e terapeutici dei dentifrici al fluoro sono diversi, tra cui appunto la prevenzione della carie dentale e la remineralizzazione delle lesioni precoci. Tutti i pazienti adulti, indipendentemente dal rischio di carie, traggono beneficio dall'uso, almeno due volte al giorno, di un dentifricio al fluoro. Espettorare, ma non sciacquare, dopo il suo utilizzo consente al fluoro un tempo maggiore per fare effetto. I dentifrici al

fluoro sono disponibili in gel e in pasta e tra i costituenti attuali troviamo fluoruro di sodio (NaF), monofluorofosfato di sodio (Na₂PO₃F) e fluoruro stannoso (SnF₂) (**Fig. 20**).



Fig. 20 – Esempi di dentifrici contenenti fluoro e indicati per le persone che soffrono di xerostomia.

L'utilizzo di dentifricio e spazzolino può essere poi affiancato all'uso di *collutori al fluoro*. Questi vengono classificati come soluzioni a bassa potenza/alta frequenza o soluzioni ad alta potenza/bassa frequenza. I primi possono essere acquistati direttamente al banco (OTC); tutti gli altri sono rilasciati su prescrizione. I benefici derivanti da sciacqui frequenti con collutori al fluoro sono stati ampiamente documentati, ottenendo una riduzione media dell'incidenza di carie dentale dal 26% al 29%.

Sono presenti in commercio anche tantissimi *gel* o *mousse* che il paziente può utilizzare a livello domiciliare una o più volte a settimana dopo aver lavato accuratamente i denti. Questi possono essere applicati attraverso cucchiari monouso e su misura, che si adattano alle caratteristiche individuali della bocca dei pazienti in modo da coprire completamente i denti da trattare oppure distribuendoli con uno spazzolino o direttamente con il dito (**Fig. 21**).



Fig. 21 – Esempi di gel e mousse presenti in commercio contenenti fluoro utili per la remineralizzazione dello smalto dentale.

Come già detto in precedenza le applicazioni professionali di fluoro in studio consistono invece nell'applicazione di gel e vernici, con un contenuto di fluoro nettamente superiore. Le applicazioni professionali di fluoro solitamente disponibili comprendono:

- *2,0% di fluoruro di sodio (NaF) in gel da applicare con cucchiaio.*

Il fluoruro di sodio viene anche chiamato fluoruro di sodio neutro per via del suo pH naturale di 7,0. I test clinici dimostrano la sua efficacia su una serie di 4 o 5 applicazioni a cadenza settimanale, ma le applicazioni trimestrali o semestrali sono più comuni nella prassi clinica.

Il cucchiaio con bordi ritentivi copre tutte le superfici radicolari esposte ed è arrotolato per trattenere il gel ed evitare la sua ingestione durante il trattamento.

- *1,23% di fluoruro fosfato acidulato (APF) in gel applicato con cucchiaio.*

Per individui ad alto rischio di carie dentale è raccomandata l'applicazione per quattro minuti con cucchiaio quattro volte l'anno. Il pH basso di 3,5 agevola l'assorbimento del fluoro, che è massima nei primi quattro minuti.

- *5% di fluoruro di sodio neutro (NaF) in vernice da spennellare sul dente.*

Le vernici al fluoro sono sicure ed efficaci, veloci e facili da applicare e il grado di accettazione del paziente è buono. La vernice ha una concentrazione di fluoro più alta rispetto ai gel, ma nel complesso ne viene utilizzata una quantità minore perché applicata attraverso uno strato sottile attraverso l'ausilio di un pennellino. Una volta applicata resta sulla superficie dentale per diverse ore rilasciando

fluoro nelle cavità e nelle fessure, nelle aree cervicali e interprossimali. Gli studi clinici sulla riduzione della carie sono basati su applicazioni ogni 3-6 mesi.

La vernice è, inoltre, efficace nel ridurre le zone bianche di demineralizzazione intorno agli attacchi ortodontici e l'ipersensibilità dentinale grazie alla capacità di occludere i tubuli dentinali.

Dopo l'applicazione i pazienti non devono sciacquare la bocca, mangiare, bere, lavarsi i denti o passare il filo interdentale se possibile per almeno 4-6 ore, in modo che l'assorbimento di fluoro continui indisturbato. La vernice viene rimossa solo quando il paziente lava i denti e passa il filo interdentale.

Sostituti salivari

Quando il nostro organismo non produce abbastanza saliva, si può trovare aiuto nei sostituti salivari, ovvero un preparato che presenta proprietà fisiche e chimiche simili alla saliva e risulta molto utile in caso di xerostomia (**Fig. 22**). Il sostituto ideale, che si presenta in forma di liquido o spray, dovrebbe essere in grado di rivestire la mucosa e i denti lubrificandoli per mantenere un ambiente ottimale e fisiologico; mantenendo l'umidità del cavo orale, infatti, si riduce la solubilità dello smalto, si remineralizza la sua superficie e si previene l'accumulo della placca batterica. L'uso costante e prolungato di questi preparati permette di regolare l'idratazione del cavo orale, alleviando i fastidi causati dalla xerostomia quali difficoltà di deglutizione e alterazione del senso del gusto.



Fig. 22 – Esempi di sostituti salivari presenti in commercio.

I prodotti a base gel possono essere applicati con un dito o un bastoncino di cotone lungo la linea gengivale distribuendolo uniformemente almeno tre volte al giorno; nel caso di prodotti spray spruzzare direttamente in bocca più volte al giorno a seconda della necessità. Nella loro composizione possono contenere più o meno fluoro; in ogni caso aiutano a riequilibrare il pH della bocca aiutando anche a prevenire l'insorgenza di carie.

Esistono in commercio anche diverse tipologie di gomme da masticare e pastiglie da far sciogliere in bocca. Sono presidi molto pratici per il paziente perché possono essere sempre a portata di mano e che svolgono un'azione protettiva oltre a stimolare la salivazione (**Fig. 23**).



Fig. 23 – Chewing gum e pastiglie da sciogliere in bocca per pazienti affetti da xerostomia o secchezza delle fauci.

5.2.4 Sigillature di solchi e fessure

Le sigillature di solchi e fessure entrano a far parte di un programma completo di prevenzione.

Poiché i fluoruri, applicati topicamente, proteggono le superfici dentali lisce più delle superfici oclusali è necessario un metodo per ridurre la formazione anche di carie oclusali a livello dei premolari e molari. È ampiamente riconosciuto, infatti, che i solchi e le fessure delle superfici oclusali dei denti posteriori sono le aree più a rischio per lo sviluppo di carie dentale.

Il sigillante è un polimero organico (resina) che fluisce all'interno delle cavità o fessure e aderisce alla superficie dello smalto, in particolar modo per mezzo della ritenzione meccanica, quando l'acido mordenzante precede l'applicazione del materiale sigillante. Lo scopo è quello di fornire una vera e propria barriera fisica per "bloccare l'accesso" ai batteri e alle sostanze che li alimentano.

I materiali sigillanti ideali devono essere in grado di realizzare un legame duraturo con lo smalto, essere biocompatibili con i tessuti orali, permettere una procedura di applicazione semplice (il materiale deve essere poco viscoso e capace di penetrare nelle microfessure) e avere una scarsa solubilità nell'ambiente del cavo orale. La maggior parte dei sigillanti per uso medico è composto da Bis-GMA (bisfenolo A-glicidilmetacrilato).

I sigillanti possono essere classificati in base a:

- Contenuto di riempitivo (filler). Sono presenti infatti sigillanti con riempitivo (maggiore resistenza ad abrasione e usura, ma aumenta la viscosità del sigillante rendendo più difficoltosa la sua penetrazione in solchi e fossette), senza riempitivo (minore resistenza ad abrasione e usura, ma maggiore viscosità) o con riempitivo che rilascia fluoro (con lo scopo di aumentare la resistenza alle carie).
- Modalità di polimerizzazione: auto-polimerizzanti, induriscono spontaneamente in seguito a reazione chimica e il tempo di lavoro risulta limitato, e foto-polimerizzanti, il materiale indurisce solo quando esposto a luce indurente e per questo il tempo di lavoro è prolungato.
- Colore del materiale: trasparenti, colorati e opachi. Essi non differiscono per la capacità di tenuta ma per la più o meno rapida valutazione durante i controlli di mantenimento.

L'applicazione dei sigillanti viene consigliata a tutti quei pazienti ad alto rischio di carie, non solo a chi soffre di xerostomia, ma anche a bambini e a pazienti in trattamento ortodontico. È una procedura che può essere svolta su denti permanenti sani e non appena il dente è eretto abbastanza da consentire il controllo dell'umidità attraverso l'applicazione della diga di gomma. Quando non si riesce ad applicare la diga di gomma

è essenziale gestire l'isolamento con grande attenzione per mezzo di rulli di cotone, aspirazione continua e controllo dei movimenti della lingua.

Le sigillature possono durare anche per molti anni, ma per quanto riguarda il mantenimento è bene riesaminarle e controllare la loro integrità ad ogni appuntamento o almeno ogni sei mesi. Nel caso in cui l'integrità non sia assicurata bisogna procedere ad una nuova applicazione.

5.2.5 Educazione alimentare

Restando nell'ambito delle sue competenze, l'igienista dentale ha la responsabilità di valutare, rilevare e dispensare informazioni e istruzioni sull'alimentazione come parte dell'educazione complessiva nell'ambito della promozione della salute, della prevenzione e della cura delle malattie. L'attività di counseling sulla dieta e sulla nutrizione, in quanto parte di un programma di controllo della carie dentale e del buon mantenimento del parodonto, è una parte essenziale del piano di cura dell'igiene dentale. Il paziente e l'igienista hanno l'opportunità di collaborare nella valutazione dell'adeguatezza della dieta e nell'intervento sulla dieta:

- Le raccomandazioni personali favoriscono la modifica dei comportamenti. Può essere utile far tenere al paziente un diario alimentare per valutare insieme la tipologia dei pasti, il consumo e la frequenza di assunzione di carboidrati fermentabili e l'adeguatezza nutrizionale. L'analisi dei cibi cariogeni può aiutare il paziente a comprendere sotto quale forma fisica si trovano i carboidrati e a correggere determinati errori alimentari. Essi, infatti, possono essere in forma liquida (bevande alcoliche zuccherate e no, succhi di frutta con aggiunta di zuccheri), in forma morbida e appiccicosa che tendono ad aderire ai denti (biscotti, patatine, taralli, gelatine, caramelle gommosi) e in forma dura, che si sciolgono lentamente (caramelle dure, mentine).
- Individuare la frequenza dei pasti e il numero di spuntini consumati giornalmente. La frequenza conta più della quantità nell'incidenza della carie. Più aumenta la frequenza con cui si mangia fuori dai pasti più diminuisce la capacità del calcio e del fosforo di remineralizzare i denti [39].

Conclusione

Giunti alla fine di questo lavoro di tesi è possibile trarre delle conclusioni riguardanti i temi affrontati nei vari capitoli.

Nonostante dalla revisione della letteratura scientifica appare evidente che esistono pochissimi studi disponibili riguardanti i farmaci ansiolitici (e questi pochi sono stati condotti esclusivamente su animali da laboratorio), i dati sembrerebbero confermare che anch'essi, così come gli antidepressivi, manifestano effetti collaterali che alterano l'omeostasi del cavo orale promuovendo l'insorgenza di malattie in seguito ad una assunzione prolungata nel tempo.

Sicuramente si rende necessario nei prossimi anni approfondire queste conoscenze, conducendo ulteriori studi a riguardo che possano confermare i dati ottenuti fino ad ora. In particolare, tenendo conto del fatto che è stata osservata una forte inversione di tendenza nel consumo di farmaci ansiolitici in seguito alla pandemia da Covid-19, che potrebbe non arrestarsi nel prossimo periodo, ma addirittura aumentare, si rende necessario valutarne gli effetti anche a carico del cavo orale.

Conoscere, quindi, con maggiore certezza quelli che sono i meccanismi d'azione sia diretti che indiretti di questa classe di farmaci e quali effetti collaterali provocano a livello del cavo orale nel lungo periodo è fondamentale sia per i professionisti sanitari che per i pazienti che devono iniziare o che sono già in trattamento.

La necessità di avere maggiori informazioni certe è fondamentale per mettere in atto un approccio multidisciplinare, che risulta essere essenziale per la gestione di pazienti in trattamento cronico con farmaci ansiolitici.

Lo stato di salute orale dovrebbe essere preso in considerazione in primis dagli specialisti in psichiatria come parte della loro visita generale al paziente. In questo modo essi saranno in grado di identificare precocemente i cambiamenti orali dei propri pazienti e indirizzarli agli odontoiatri o igienisti dentali, i quali potranno intervenire con un adeguato piano di trattamento sia per prevenire che per gestire queste manifestazioni in

modo da non aumentare ulteriormente il carico emotivo, economico e funzionale di questi [29, 30].

Bibliografia e Sitografia

- [1] World Health Organization (WHO), 2017, “*Depression and other common mental disorders: global health estimates*”. <https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates>
- [2] Santomauro D., 2021, “*Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic*”, The Lancet, vol. 398.
- [3] Lear-Claveras A., 2022, “*Analysis of Drug and Health Resource Use Before and After COVID-19 Lockdown in a Population Undergoing Treatment for Depression or Anxiety*”, Frontiers in Psychology, Vol. 13, Article 861643.
- [4] Lindert J., Jakubauskiene M., Bilsen J., 2021, “*The COVID-19 disaster and mental health—assessing, responding and recovering*”, European Journal of Public Health, Vol. 31, Supplement 4, iv31–iv35.
- [5] Jin Y., Sun T., Zheng P., An J., 2021, “*Mass quarantine and mental health during COVID-19: A meta-analysis*”, Journal of Affective Disorder, Vol. 295, Pages 1335-1346.
- [6] Feter N., Caputo EL., Doring IR., Leite JS., Cassuriaga J., Reichert FF., da Silva MC, Coombes JS., Rombaldi AJ., 2021, “*Sharp increase in depression and anxiety among Brazilian adults during the COVID-19 pandemic: findings from the PAMPA cohort*”, Public Health, Vol. 190, Pages. 101-107.
- [7] Zolnikov TR., Clark T., Zolnikov T., 2021, “*Likely Exacerbation of Psychological Disorders from Covid-19 Response*”, Journal of Primary Care & Community Health, Vol. 12, Pages. 1-3.

- [8] Benistand P., Vorilhon P., Laporte C., Bouillon-Minois J.B., Brousse G., Bagheri R., Ugbolue U.C., Baker J., Flaudias V., Mulliez A., Dutheil F., 2022, “*Effect of the COVID-19 pandemic on the psychotropic drug consumption*”, *Frontiers in Psychiatry*.
- [9] Tiger M, Wesselhoeft R., Karlsson P., Handal M., Bliddal M., Cesta C., Skurtveit S., Reutfors J., 2023, “*Utilization of antidepressants, anxiolytics, and hypnotics during the COVID-19 pandemic in Scandinavia*”, *Journal of Affective Disorders*, Vol. 323, Pages. 292–298.
- [10] Kotova O.V., Medvedev V.E., Akarachkova E.S., Belyaev A.A., 2021, “*COVID-19 and stress-related disorders*”, *Rivista di Neurologia e Psichiatria*, Vol. 121, Pages. 122-128.
- [11] Policy Brief: “*The Impact of COVID-19 on Women*”, 2020, United Nations Sustainable Development Group - <https://unsdg.un.org/resources/policy-brief-impact-covid-19-women>
- [12] The Lancet, 2020, “*The indirect impact of COVID-19 on women*”, Vol. 20, Pages. 904-905 - www.thelancet.com/infection
- [13] Uz B., Savaşan E., Soğancı D., 2022, “*Anxiety, Depression and Burnout Levels of Turkish Healthcare Workers at the End of the First Period of COVID-19 Pandemic in Turkey*”, *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, Vol. 20(1), Pages. 97-108.
- [14] Marvaldi M., Mallet J., Dubertret C., Moro MR., Guessoum SB., 2021, “*Anxiety, depression, trauma-related, and sleep disorders among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis*”, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, Vol. 126, Pages. 252–264.
- [15] Preti E., Di Mattei V., Perego G., Ferrari F., Mazzetti M., Taranto P., Di Pierro R., Madeddu F., Calati R., “*The Psychological Impact of Epidemic and Pandemic Outbreaks*

on Healthcare Workers: Rapid Review of the Evidence”, 2020, Current Psychiatry Reports.

[16] Riedel B., Horen S.R., Reynolds A., Jahromi A.H., 2021, “*Mental Health Disorders in Nurses During the COVID-19 Pandemic: Implications and Coping Strategies*”, Frontiers in Public Health, Vol. 9, Article 707358.

[17] Li Y., Scherer N., Felix L., Kuper H., 2021, “*Prevalence of depression, anxiety and post- traumatic stress disorder in health care workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis*”, PLOS ONE - <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246454>

[18] Mazza M. G., Palladini M., Poletti S., Benedetti F., 2022, “*Post-COVID-19 Depressive Symptoms: Epidemiology, Pathophysiology, and Pharmacological Treatment*”, CNS Drugs, Vol. 36, Pages 681–702.

[19] Jones E. A. K., Mitra A. K., Bhuiyan A. R., 2021, “*Impact of COVID-19 on Mental Health in Adolescents: A Systematic Review*”, International Journal of Environmental Research and Public Health, 18, 2470.

[20] <https://www.sifweb.org/sif-magazine/articolo/come-la-pandemia-da-sars-cov-2-ha-influito-sulla-salute-mentale-e-sull-abuso-di-sostanze-2021-02-15>

[21] <https://www.federfarma.it/Edicola/Filodiretto/VediNotizia.aspx?id=24156>

[22] Katzung B.G, Masters S.B, Trevor A.J, “*Farmacologia generale e clinica*”, VIII edizione italiana a cura del prof. Paolo Preziosi, PICCIN, Pagine 399-415, 550-571.

[23] [https://www.treccani.it/enciclopedia/bocca_\(Universo-del-Corpo\)/](https://www.treccani.it/enciclopedia/bocca_(Universo-del-Corpo)/)

[24] Martini F.H., Tallitsch R.B., Nath J.L., “*Anatomia Umana*”, VII edizione, 2020, EdiSES Università, Pages. 655-659.

- [25] Manzoni D., Scarnati E., *“Fisiologia orale e dell’apparato stomatognatico”*, ediz. ermes, Pages. 3-29.
- [26] David B. Ferguson, *“Biologia del cavo orale”*, 2002, CEA - Casa Editrice Ambrosiana.
- [27] Conte Maria Pia, Berlutti Francesca, *“Microbiologia medica e microbiologia del cavo orale”*, 2021, Società Editrice Esculapio.
- [28] Gombos. F, Serpico R., *“Clinica Odontoiatrica e Stomatologica”*, seconda edizione, 2006, PICCIN.
- [29] Cockburn N., Pradhan A., Taing M.W., Kisely S., Ford P.J. , *“Oral health impacts of medications used to treat mental illness*, Journal of Affective Disorders, 2017, Pages 184 – 193.
- [30] Gandhi P., Saxena A., Pai K., Ahmed J., Ongole R., *“Oral Manifestations of Psychotropic Drugs on the Oral Cavity: Observational Study”*, The Journal of Contemporary Dental Practice, 2022, Volume 23, Issue 4, Pages. 443 – 446.
- [31] Patricia Del Vigna de Almeida et al., *“Effects of antidepressants and benzodiazepines on stimulated salivary flow rate and biochemistry composition of the saliva”*, Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology, 2008, Volume 106, Issue 1, Pages 58 – 65.
- [32] Izairi A., Pandilova M., *“The impact of certain conditions and medications on the production and secretion of Saliva”*, International Journal of Medical Sciences, 2023.
- [33] Mattioli T. M. F. et al., *“Effects of Benzodiazepines on Acinar and Myoepithelial Cells”*, Frontiers in Pharmacology, 2016, Volume 7, Article 173, Pages. 1-8.

[34] Tsukagoshi E. et al., “*Diazepam Enhances Production of Diazepam-Binding Inhibitor (DBI), a Negative Saliva Secretion Regulator, Localized in Rat Salivary Gland*”, *Journal of Pharmacological Sciences*, 2011, Pages. 221 – 229.

[35] Ouchi K. et al., “*Modulation of benzodiazepine receptor, adrenoceptor and muscarinic receptor by diazepam in rat parotid gland*”, *European Journal of Pharmacology*, 2011, Volume 657, Issue 1 -3, Pages. 20 -25.

[36] Zacliffevis M. V., D'Agulham A. C., Bertassoni L. E., Machado M. A.N., de Lima A. A.S., Gregio A. M.T., Azevedo-Alanis L. R., “*Effects of benzodiazepine and pilocarpine on rat parotid glands: histomorphometric and sialometric study*”, *Medicinal Chemistry*, 2009, Volume 5, Issue 1, Pages. 74 – 78.

[37] Howard P., Twycross R., Shuster J., Mihalyo M., Wilcock A., “*Benzodiazepines*”, *Journal of Pain and Symptom Management*, 2014, Volume 47, Issue 5, Pages. 955 – 964.

[38] Takafumi Hori, Kenichi Makabe, Kiyotaka Nemoto, Takashi Asada, “*Hypersalivation induced by olanzapine with fluvoxamine*”, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2006, Volume 30, Issue 4, Pages. 758 – 760.

[39] Esther M. Wilkins, “*La Pratica Clinica Dell'Igienista Dentale*”, 2011, II edizione Italiana a cura di Gianna Maria Nardi, PICCIN.

[40] <https://www.nurse24.it/dossier/salute/mughetto-candidosi-orale.html>

[41] <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-dei-denti/disturbi-del-labbro-e-della-lingua/sindrome-della-bocca-urente>

[42] <https://www.aifa.gov.it/-/fda-approva-il-primo-farmaco-per-il-trattamento-della-discinesia-tardiva#>

[43] <https://www.nurse24.it/studenti/patologia/sindrome-stevens-johnson.html>

Ringraziamenti