

UNIVERSITÁ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Neuroscienze

Direttore: Ch.mo Prof. Raffaele De Caro

CORSO DI LAUREA TRIENNALE IN IGIENE DENTALE

Presidente: Ch.mo Prof. Edoardo Stellini

TESI DI LAUREA

EFFETTO DELLE GOMME DA MASTICARE AL FLUORO SULLA REMINERALIZZAZIONE DELLO SMALTO DENTALE: REVISIONE DELLA LETTERATURA

Relatore: Ch.mo Prof. Adolfo Di Fiore

Laureanda: Renata Codello

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

INDICE

RIASSUNTO – ABSTRACT	pag.1
INTRODUZIONE.....	pag.3
CAPITOLO 1. NOZIONI TEORICHE	pag.7
1.1.Anatomia e istologia dello smalto	pag.7
1.2.Anatomia e istologia della dentina	pag.8
1.3.Demineralizzazione dentale.....	pag.9
1.4.Patologia cariosa.....	pag.12
1.5.Macchia bianca dello smalto.....	pag.14
1.6.Sviluppo della cavitazione.....	pag.15
1.7.Epidemiologia della carie.....	pag.15
1.8.Diagnosi di carie.....	pag.16
1.9.Ruolo della saliva.....	pag.17
CAPITOLO 2. IL FLUORO	pag.21
2.1. Il fluoro.....	pag.21
2.2. Fluoroprofilassi.....	pag.22
2.2.1. Fluoroprofilassi per via sistemica.....	pag.23
2.2.2. Fluoroprofilassi per via topica.....	pag.25
2.3. Fluoruro di diammina d’argento.....	pag.27
2.4. Fluorosi.....	pag.28
2.5. Storia della gomma da masticare.....	pag.30
2.6. Composizione della gomma da masticare.....	pag.33
2.7. Effetti della gomma da masticare.....	pag.34
CAPITOLO 3. SCOPO DELLO STUDIO.....	pag.37
CAPITOLO 4. MATERIALI E METODI.....	pag.37
4.1. Strategia di ricerca.....	pag.37
4.2. Criteri di inclusione ed esclusione.....	pag.38
4.1. Selezione dello studio ed estrazione dei dati.....	pag.38
CAPITOLO 5. RISULTATI.....	pag.38
CAPITOLO 6. DISCUSSIONE	pag.43
CAPITOLO 7. CONCLUSIONI.....	pag.48
Bibliografia.....	pag.49

RIASSUNTO

Background: l'uso dei fluoruri si è dimostrato clinicamente efficace nel controllo della carie dentale in un gran numero di studi clinici, revisioni della letteratura e metanalisi. La continua presenza e disponibilità di bassi livelli di ioni fluoruro nell'ambiente orale aiuta a prevenire la carie dentale e favorisce la remineralizzazione dello smalto precedentemente demineralizzato da acidi prodotti da batteri cariogeni. Le tecniche che mantengono costante una opportuna concentrazione intraorale di fluoro dovrebbero avere un effetto preventivo sulla carie dentale. A tale scopo, recentemente alcuni produttori stanno introducendo nel mercato gomme da masticare senza zuccheri cariogeni addizionate al fluoro come metodi di somministrazione a lento rilascio.

Scopo: lo scopo di questo lavoro è la revisione della letteratura per la valutazione delle prove scientifiche riguardanti l'efficacia delle gomme da masticare con fluoro aggiunto come veicolo per l'apporto del fluoro stesso sulle superfici dentali.

Materiali e metodi: In conformità con le linee guida PRISMA, la ricerca è stata effettuata nelle banche dati MEDLINE e Cochrane nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2011 e il 31 dicembre 2021 utilizzando i termini chiave: chewing gum AND fluoride. Sono stati inclusi studi clinici che valutavano la remineralizzazione dello smalto dentale ottenuta mediante l'utilizzo di gomma da masticare quale veicolo di somministrazione del fluoro.

Risultati: La ricerca iniziale ha prodotto 51 pubblicazioni, dalla cui valutazione *full text* 7 hanno soddisfatto i criteri di inclusione (4 studi randomizzati controllati, 1 studio incrociato, 1 revisione sistematica, 1 studio clinico). Quattro studi su sette hanno rilevato una correlazione positiva tra somministrazione di fluoro mediante gomma da masticare e remineralizzazione dello smalto dentale, uno non ha rilevato alcuna differenza tra gomme allo xilitolo e gomme al fluoro, una revisione sistematica ha concluso con la necessità di ulteriori studi randomizzati e controllati di alta qualità per fornire prove conclusive. Uno studio ha riportato correlazioni molto variabili in relazione alla storia, all'eziologia o alla struttura delle lesioni dello smalto esaminate.

Conclusioni: Con i limiti di questa revisione della letteratura possiamo concludere che l'utilizzo del fluoro nelle gomme da masticare potrebbe contribuire

in modo significativo alla remineralizzazione delle superfici dello smalto dentale, rispetto a una gomma placebo.

Parole chiave: gomma da masticare, fluoro, remineralizzazione, prevenzione.

ABSTRACT

Background: the use of fluorides has proved to be clinically effective in controlling dental caries in many clinical trials, literature reviews and meta-analyses. The continual presence and availability of low levels of fluoride ions in the oral environment, helps to prevent dental caries and promote the remineralization of enamel that has been demineralized by acids produced by cariogenic bacteria. Methods that maintain a constant appropriate intraoral fluoride concentration should have a preventive effect on dental caries. For this purpose, some manufacturers are recently introducing chewing gums without cariogenic sugars added to fluoride as slow-release delivery methods.

Aim: the purpose of this work is the review of the literature for the evaluation of scientific evidence regarding the efficacy of chewing gums with fluoride added as a vehicle for the supply of fluoride itself on the dental surfaces.

Materials and methods: in accordance with the PRISMA guidelines, the research was carried out in the MEDLINE and Cochrane databases in the period between 1 January 2011 and 31 December 2021 using the key terms: chewing gum AND fluoride. Clinical studies that evaluated the remineralization of dental enamel obtained through the use of chewing gum as a vehicle for the administration of fluoride were included.

Results: The initial research produced 51 publications, 7 of which, according to a full text evaluation, met the inclusion criteria (4 randomized controlled trials, 1 cross study, 1 systematic review, 1 clinical study). Four out of seven studies found a positive correlation between chewing gum fluoride administration and tooth enamel remineralization, one found no difference between xylitol gum and fluoride gum, a systematic review concluded with the need for further randomized and high quality checked studies to provide conclusive evidence. One study reported highly variable correlations in relation to the history, etiology or structure of the enamel lesions examined.

Conclusions: with the limitations of this literature review we can conclude that the use of fluoride in chewing gum could significantly contribute to the remineralization of dental enamel surfaces, compared to a placebo gum.

Keywords: chewing gum, fluoride, remineralization, prevention.

INTRODUZIONE

La carie dentale è una malattia dinamica mediata da biofilm, modulata dalla dieta, multifattoriale, non trasmissibile, che provoca una perdita netta di minerali dei tessuti duri dentali. È determinata da fattori biologici, comportamentali, psicosociali e ambientali (Machiulskiene V. et al.,2020).

La carie può manifestarsi per tutta la vita, sia nella dentatura primaria che in quella permanente, può danneggiare la corona del dente e, in età avanzata, le superfici radicolari esposte (Pitts N.B. et al.,2017).

Nonostante l'OMS sottolinei che la salute del cavo orale sia in netto miglioramento negli ultimi anni, si tratta comunque ancora di un rischio che interessa tutte le fasi della vita di una persona (I.S.S., 2022).

Sempre secondo i dati dell'OMS, il 60-90% dei bambini in età scolare, in tutto il mondo, hanno carie dentale. In Italia la malattia cariosa, a 4 anni di età, vede l'interessamento del 21,6% degli individui; a 12 anni sono affetti da carie il 43.1% degli individui, mentre nella fascia di età compresa tra i 19 e i 25 anni l'88,2% delle persone presentano lesioni cariose (Polimeni A.,2014).

L'attuale modalità di gestione della carie dentale opera principalmente attraverso il trattamento irreversibile e sintomatico mediante trapanazione e otturazione, mentre la prevenzione della carie è ampiamente trascurata o omessa. L'attenzione dovrebbe essere reindirizzata attraverso un modello medico che ricerchi l'eliminazione della malattia affrontando le sue cause e i fattori di rischio per fronteggiare l'insorgenza della carie attuale e futura (Yon M.J.Y. et al., 2019).

Il processo della carie dentale è influenzato dalla suscettibilità della superficie del dente, dal profilo batterico, dalla quantità e qualità della saliva e dalla presenza di fluoro, che favorisce la remineralizzazione e inibisce la demineralizzazione della struttura dentale (Walsh T. et al.,2019). I fluoruri topici sono rimasti la pietra angolare nella prevenzione della carie dentale in tutte le popolazioni, indipendentemente dall'età, dal sesso, dalle condizioni mediche di base e dal rischio di carie di un individuo (Sardana D. et al.,2018).

Un ampio corpo di studi controllati non è riuscito a fornire prove convincenti a sostegno dell'efficacia dell'igiene orale personale nella prevenzione o nel controllo della carie dentale coronale. L'igiene orale personale in assenza di fluoro non ha

mostrato un beneficio in termini di riduzione dell'incidenza della carie dentale (Hujoel P.P. et al.,2018).

Su queste premesse appare interessante la necessità di verificare se un ausilio di semplice utilizzazione come quello rappresentato dalla gomma da masticare addizionata con fluoro sia in grado di apportare una significativa quantità di questo elemento sulla superficie dello smalto dell'elemento dentale ostacolando così l'insorgere della carie.

Scopo del presente lavoro è la revisione della letteratura per la valutazione delle evidenze scientifiche riguardo l'efficacia della gomma da masticare addizionata di fluoro nei confronti della prevenzione della carie.

Sulla base dell'obiettivo principale di questo lavoro si è cercato di dare risposta al seguente quesito:

L'assunzione di gomma da masticare addizionata di fluoro, associata alle usuali tecniche di igiene orale, è in grado, rispetto alla non assunzione, di prevenire la carie dentale?

CAPITOLO 1: NOZIONI TEORICHE

1.1. Anatomia e istologia dello smalto

Lo smalto riveste la corona del dente, costituisce il tessuto più duro dell'organismo e origina da un processo chiamato amelogenesi, a partire da cellule definite ameloblasti. Gli elementi dentari della prima dentizione, o dentizione decidua, appaiono già intorno alla sesta-ottava settimana di sviluppo a livello della lamina dentale, un centro proliferativo di origine epiteliale. È importante considerare che gli ameloblasti hanno vita breve in quanto, una volta terminata la formazione dello smalto, regrediscono completamente, per cui lo smalto è un tessuto che non è riparabile né sostituibile. Lo smalto, quindi, è un tessuto acellulare costituito per il 95% da sali minerali cristallizzati, fosfato di calcio (idrossiapatite) e da una minima componente organica (1%). L'acqua presente (4%) è prevalentemente associata alla componente minerale e solo una esigua parte è legata alla componente organica costituita da proteine quali l'amelogenina e l'enamelinina. Si ritiene che intorno ai cristalli di idrossiapatite si crei uno strato idratante che agevola gli scambi ionici e il trasporto molecolare (Monesi V. et al., 2018).

Lo smalto è costituito da unità cilindriche a strettissimo contatto tra di loro: i prismi dello smalto. I prismi dello smalto si dispongono dalla giunzione smalto-dentina alla superficie esterna presentando un decorso ondulato ma sostanzialmente perpendicolare alla superficie stessa. In sezione trasversale i prismi evidenziano una "testa" circolare che si assottiglia in basso in una "coda" che termina tra le due "teste" dei prismi sottostanti. Ciascun prisma appare delimitato da un'area definita "guaina del "prisma", e le formazioni cilindriche, strettamente addossate tra di loro, sono separate da un sottile strato di smalto interprismatico, con caratteristiche chimico-fisiche diverse. La differenza di compattezza dei cristalli di idrossiapatite e conseguentemente la differenza di contenuto di materiale organico caratterizza le differenti peculiarità del prisma rispetto allo smalto interprismatico e alla guaina (Fonzi L., 2003).

Istologicamente, ciascun prisma è composto da grappoli di piccoli cristalliti. Gli spazi tra prismi e cristalliti contengono acqua e materiale organico (proteine e lipidi) e costituiscono la via di diffusione di acidi, minerali e ioni fluoruro. La componente solida dello smalto umano è costituita prevalentemente da fosfato di

calcio cristallizzato principalmente sotto forma di un'idrossiapatite carbonata carente di calcio, la quale risulta più solubile dell'idrossiapatite di calcio. Il fluoro è in grado di migliorare la qualità dei tessuti dentali mineralizzati in generale, riducendo la quantità di idrossiapatite carbonata: È stato infatti ipotizzato che ci sia uno scambio ionico tra idrossiapatite e basse concentrazioni di fluoruro, nel quale il fluoro sostituisce gli ioni ossidrilici nel reticolo cristallino, ottenendo una struttura apatitica più stabile. Tuttavia, solo il 10% dei gruppi ossidrilici può essere sostituito dal fluoro nello smalto superficiale: la fluorapatite pura non si trova praticamente mai (Rošin-Grget K. Et al., 2013).

1.2. Anatomia e istologia della dentina

La dentina è un tessuto simile al tessuto osseo, le cui cellule, definite odontoblasti, sono situate nella periferia della cavità pulpare. La dentina è attraversata lungo tutto il suo spessore dai tubuli dentinali e rappresenta il corpo del dente in quanto contribuisce a formarne sia la corona che la radice. Nella sua parte interna si trova la cavità pulpare, occupata dalla polpa dentaria, a livello radicolare invece è rivestita dal cemento, ed è attraversata dal canale pulpare il quale termina all'apice nel forame apicale. Gli odontoblasti sono disposti in uno strato continuo al limite fra la dentina e la camera pulpare. Sono costituiti da un nucleo basale, rivolto verso la camera pulpare, e lunghi prolungamenti che secernono la dentina, contenuti nei tubuli dentinali. Contrariamente agli ameloblasti, gli odontoblasti persistono per tutta la vita.

La dentina è un tessuto duro, costituita da materia inorganica per circa un 80%, e da materia organica per circa un 20%. Nella dentina possiamo distinguere varie strutture: I tubuli dentinali, i quali si estendono per tutta la superficie della dentina fino a raggiungere lo smalto (formando la giunzione amelodentinale), e racchiudono i prolungamenti odontoblastici. Il percorso dei tubuli dentinali non ha un andamento rettilineo ma descrive due curve come in una "S". Il loro numero aumenta in prossimità della polpa (circa 45.000 unità), e si riduce di circa la metà in vicinanza della giunzione amelodentinale. Anche il diametro varia in relazione alla vicinanza con la polpa, per cui quelli più prossimi alla camera pulpare misurano 2-3 μm per diminuire progressivamente fino a 0,6-0,8 μm .

I tubuli dentinali contengono anche fibre nervose amieliniche che provengono dalla vicina polpa. Lo spazio che si crea tra i prolungamenti degli odontoblasti e la parete dei canalicoli è riempito dal fluido dentinale.

La dentina che costituisce la parete dei tubuli dentinali si definisce dentina peritubulare, è altamente mineralizzata e viene secreta continuamente nel tempo riducendo conseguentemente in modo progressivo il lume tubulare. Può anche determinare l'ostruzione e la sclerosi della dentina in caso di eccessiva secrezione (Monesi V. et al., 2018).

Il numero e il diametro dei tubuli influiscono su molti fenomeni reattivi della polpa come, ad esempio, la permeabilità e la sensibilità. La permeabilità aumenta in modo esponenziale verso la camera pulpare, in conseguenza all'aumento del numero e del diametro dei tubuli stessi.

Come già accennato, al contrario dello smalto la dentina è prodotta durante tutto l'arco della vita, per cui ne distinguiamo tre tipi:

1. la dentina primaria, deposta durante la formazione del dente fino all'eruzione
2. la dentina secondaria, deposta per tutta la vita sulla faccia pulpare della dentina primaria,
3. la dentina terziaria o di reazione, prodotta in seguito a stimoli irritativi intensi o ripetuti: cariogeni, traumatici, o da restauri conservativi (Fonzi L., 2003).

I cristalliti della dentina hanno dimensioni molto più piccole di quelli dello smalto, soggetti quindi ad una più veloce dissoluzione se immersi in una soluzione sottosatura, il che rende la dentina più suscettibile all'aggressione cariosa rispetto allo smalto. La matrice organica, composta principalmente da collagene, costituisce la spina dorsale della dentina e funge da stampo per la deposizione dei cristalliti di apatite all'interno dell'elica del collagene. La carie dentale è un processo biochimico costituito da una iniziale dissoluzione del minerale, con conseguente esposizione della matrice organica alla scomposizione da parte degli enzimi di derivazione batterica e da enzimi presenti nella saliva (Rošin-Grget K. Et al, 2013).

1.3. Demineralizzazione dentale

Lo smalto della corona dentale è il tessuto più altamente mineralizzato. Essendo formato da una alta percentuale di sostanza inorganica, esso è molto suscettibile alla demineralizzazione nell'ambiente acido originato dai batteri. Nelle fasi

demineralizzazione/remineralizzazione, i fluoruri hanno azione anticarie favorendo la riprecipitazione dell'idrossiapatite (Spoto G. et al., 2011).

Nel cavo orale si verificano continuamente cicli di demineralizzazione e remineralizzazione per tutta la vita del dente. Nella demineralizzazione lo smalto dentale perde minerali, mentre nella remineralizzazione tali minerali vengono ripristinati. Essendo formato dal 96% di materiale inorganico, è un tessuto estremamente resistente, ma allo stesso tempo suscettibile all'attacco da parte degli acidi prodotti dai batteri presenti nel cavo orale. La saliva ha una funzione tampone e agisce da vettore di ioni essenziali, i quali sono in grado di apportare un cambiamento costruttivo nella struttura dello smalto promuovendone la remineralizzazione (Farooq I., 2020).

La demineralizzazione ha inizio dopo che il pH della cavità orale scende al di sotto della soglia critica di 5,5. Al di sotto di questo valore si crea un ambiente acido, che provoca la perdita di ioni idrossile e fosfato reagendo con un eccesso di ioni idrogeno. Le lesioni *white spot* (lesioni a macchia bianca) sono la prima evidenza macroscopica di carie dello smalto, diventano evidenti quando la quantità di minerali perduti nella zona sotto la superficie dello smalto (demineralizzazione) supera la quantità di minerali acquisiti. La *white spot* aumenta la porosità e altera le proprietà ottiche dello smalto, la sua caratteristica tipica è la integrità dello strato superficiale dello smalto al di sopra della zona demineralizzata. Senza trattamento, la perdita di minerali del sottosuolo proseguirà fino a provocare il collassamento del sottile strato superficiale indenne e la conseguente formazione di cavità cariose (Bandeekar S. et al., 2019).

La remineralizzazione è descritta come un processo fisiologico mediante il quale gli ioni calcio e fosfato vengono ridepositati in vuoti cristallini di smalto demineralizzato, per dare origine a un apporto minerale netto, con miglioramento dell'estetica, della robustezza e della funzione. Il fluoro accelera questo processo di remineralizzazione aderendo alla superficie e attirando ioni calcio. Inoltre, gli ioni ossidrilici (OH) dell'idrossiapatite vengono completamente sostituiti da ioni fluoruro (F), per formare la fluorapatite, caratterizzata da maggiore resistenza agli acidi (Mohad Said S.N. et al., 2017).

A livello dello smalto del dente, le più alte concentrazioni di fluoro si trovano sulla superficie, con valori variabili a seconda che l'individuo risieda in aree fornite con acque fluorurate o non fluorurate. È stato osservato che basse

concentrazioni di fluoro possono inibire la demineralizzazione dello smalto, ciò indica che se il fluoro è presente nel fluido che circonda i cristalli dello smalto, questo viene fortemente adsorbito sulla superficie di cristalli di apatite carbonata, e ciò risulta agire come un potente meccanismo di difesa contro la dissoluzione acida causata dai prodotti derivati dal metabolismo batterico. Pertanto, per interferire nella dinamica della demineralizzazione dentale, la presenza del fluoro nell'ambiente orale deve essere costante; quindi, risultano più efficaci frequenti applicazioni a basso livello di fluoruro, piuttosto che applicazioni di alte dosi con frequenza semestrale o quadrimestrale (Rošin-Grget K et al.,2013).

Dalla fine del diciannovesimo secolo l'approccio per il trattamento della carie è stato di tipo chirurgico, mediante attrezzature meccaniche da taglio ad alta velocità allo scopo di asportare radicalmente i tessuti malati del dente. Oggi, nella fase iniziale del processo cariogeno si ritiene che non sia necessario rimuovere la struttura dentale sana e si preferiscono nuove procedure non distruttive e minimamente invasive. La fase precoce della lesione è trattabile attraverso un processo di remineralizzazione, per ripristinare la struttura dello smalto perduta. Si utilizzano allo scopo vari agenti disponibili nel mercato quali i derivati della caseina, vernice al fluoro, resine infiltranti, fosfato tricalcico, vetro bioattivo e altri (Dhillon S.N. et al.,2020).

La presenza di cristalliti parzialmente demineralizzati è un prerequisito per la remineralizzazione della lesione sulla superficie dello smalto. Tali cristalliti si comportano come nuclei per la deposizione di minerali. Per consentire la formazione di nuovi cristalli è comunque necessaria una sovrasaturazione (di calcio e fosfati) maggiore di quella presente nei fluidi orali (Talwar M. et al, 2019).

Quindi il mantenimento dell'integrità dei tessuti orali dipende dal fatto che i fluidi orali risultino saturi o sovrasaturati rispetto al minerale del dente; pertanto, è fondamentale disporre di sufficienti livelli di calcio, fosfato e ioni idrossido o fluoro biodisponibili presenti nel fluido orale che bagna i denti. La creazione di serbatoi di intraorali dovuti alla formazione di fluoruro di calcio (CaF_2) è possibile con l'utilizzo di vernici contenenti tali elementi (Cochrane N.J.et al, 2014).

1.4. Patologia cariosa

La patologia cariosa è una malattia infettiva, trasmissibile, a carattere cronico degenerativo, a eziologia multifattoriale, coinvolge i tessuti duri del dente con dissolvimento degli stessi (Cortesi A.V., 2017).

La carie consiste nella distruzione localizzata dei tessuti duri del dente, a causa degli acidi prodotti dal metabolismo batterico soprattutto da microorganismi come *Streptococcus Mutans* e *Lactobacillus*. Questi ultimi metabolizzano i carboidrati fermentabili, introdotti con la dieta, producendo acidi organici. Nel 1960 Keyes elaborò il Cariogramma sull'eziopatogenesi della carie, indicando i tre fattori di rischio con tre cerchi.

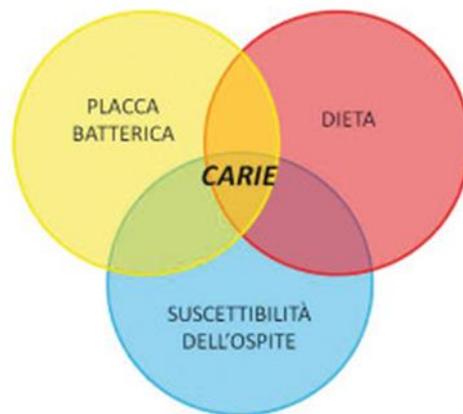


Figura 1: Diagramma di Keyes (Il Dentista Moderno, 2015)

Il Cariogramma di Keyes (figura n.1) indica con tre cerchi i fattori di rischio, placca batterica, tipo di dieta, suscettibilità individuale dell'ospite. È interessante notare che per lo sviluppo della lesione cariosa debba esserci la contemporanea presenza di tutti e tre i fattori di rischio.

Negli anni successivi alcuni autori hanno proposto cariogrammi più completi, evidenziando fattori ma anche cofattori (figura n.2), come ad esempio le variabili comportamentali.

I fattori determinanti sono essenzialmente:

- La presenza di flora batterica cariogena;
- I carboidrati assunti con la dieta, la quantità e la frequenza di introduzione, cibi acidi;
- La suscettibilità individuale e le caratteristiche del dente;

- La qualità dell'igiene orale;
- La saliva, con effetto tampone e antibatterico.

I cofattori sono:

- Il tipo di educazione;
- L'abilità nell'effettuare le manovre di igiene orale domiciliare;
- La motivazione ad effettuare regolarmente tali manovre;
- Le conoscenze (Amodeo A. et al., 2015).

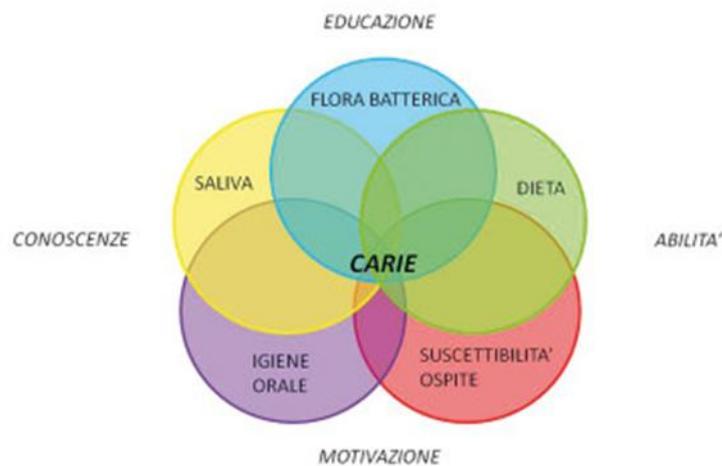


Figura 2: Fattori e cofattori della carie (Il dentista moderno, 2015)

Gli *Streptococcus Mutans* sono responsabili della colonizzazione delle superfici dei denti e della creazione del biofilm dentale, grazie alla loro capacità di creare un ambiente appiccicoso. Sono maggiormente attivi durante i primi stadi della demineralizzazione e della cavitazione, mentre la specie *Lactobacillus* si rivela più attiva durante la fase di progressione della lesione cariosa. La trasmissione dei microorganismi cariogeni avviene soprattutto da parte della madre, ma anche da altri familiari stretti (Wilkins E.M.,2020).

Il carboidrato più efficacemente metabolizzato dai batteri cariogeni è il saccarosio, seguito, in ordine di cariogenicità, da glucosio, maltosio, fruttosio e lattosio. Gli alimenti ricchi di amido, nella patogenesi della carie, hanno un ruolo più limitato (Silvestri A. et al.,2021).

Nei bambini e negli adulti giovani la carie si verifica con maggior probabilità sulle superfici occlusali ad iniziare dalle prime fasi eruttive del dente. Nei bambini, in particolare, circa l'80-90% delle patologie cariose si manifesta a

livello occlusale, in particolare a carico dei primi molari, seguiti dai secondi molari (Baik A. et al., 2021).

Possiamo descrivere la carie come una disbiosi della comunità microbica orale, nella quale l'ambiente patogeno è creato da alcune specie batteriche acidogene, aciduriche, e adattate all'acido, portando alla demineralizzazione. Negli individui con carie attiva il pH della placca è più basso, con un più lungo tempo di recupero dopo l'esposizione allo zucchero. Esiste quindi una comunità microbica della placca sana in equilibrio con l'ospite, che consente un rapido recupero dalla caduta del pH. Fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi del pH della placca e condizioni sane è la generazione di alcali da parte dei microbi orali. Alcuni studi hanno dimostrato che elevati livelli di arginina nella saliva sono associati a resistenza alla carie, in relazione al fatto che il catabolismo dell'arginina da parte dei batteri orali favorisce in modo importante l'alcalinità della placca (Agnello M. et al., 2017).

1.5. Macchia bianca dello smalto

La macchia bianca o *white spot* clinicamente si evidenzia come una macchia opaca bianco-gessosa, dovuta ad una dissoluzione dei tessuti duri dello strato sottosuperficiale dello smalto, senza però coinvolgimento dello strato superficiale, che rimane indenne. La superficie del dente non viene alterata morfologicamente. La *white spot* si forma alla profondità di circa 30 millimicron e può anche essere talvolta raggiunta dai batteri (Cortesi A.V., 2017).

Col tempo l'area bianca demineralizzata può diventare scura per effetto dei pigmenti contenuti nel cibo e nel fumo. Può crearsi nei pozzetti e nei solchi o su altre imperfezioni dello smalto, ma anche nelle superfici lisce: nelle aree di contatto prossimali, a livello del terzo cervicale e comunque in zone dove la detersione è più difficoltosa (Wilkins E.M. et al., 2020).

La lesione *white spot* può manifestarsi in due stadi:

- primo stadio: con superficie liscia
- secondo stadio: con superficie leggermente ruvida, la quale sta a indicare l'inizio della degradazione dello strato superficiale dello smalto

In entrambi i casi la superficie non deve essere lesionata con strumenti diagnostici ed è ancora reversibile attraverso il processo di remineralizzazione (Cortesi A.V., 2017).

1.6. Sviluppo della cavitazione

Quando l'azione tampone della saliva non è sufficiente per contrastare l'aggressione demineralizzante, il perdurare degli attacchi degli acidi prodotti dal metabolismo batterico, determina:

- perdita di sostanza
- dolore, inizialmente originato da stimolazione fisica e chimica
- cavitazione
- inizio dell'invasione batterica della lesione

Una volta superato lo smalto, i microorganismi, attraverso i tubuli dentinali, raggiungono rapidamente la polpa provocando la pulpite, la quale, nel giro di poco tempo può condurre alla necrosi pulpare e alla perdita di vitalità dell'elemento (Cortesi A.V., 2017).

1.7. Epidemiologia della carie

La carie dentale rappresenta una delle patologie più diffuse al mondo e affligge una grande parte della popolazione, la ricerca quindi è molto attiva per individuare nuovi sistemi di prevenzione per questa patologia. È considerata un problema sia economico sia sociale sulla cui incidenza e prevalenza operano un ruolo molto importante le condizioni sociali e culturali degli individui interessati.

Alcuni recenti studi non mostrano correlazioni significative tra incremento del RNL (Reddito Nazionale Lordo) di un Paese e incremento del DMFT (Decayed, Missing, and Filled Teeth), bensì una significativa correlazione positiva tra carie e obesità infantile, riscontrando che i bambini obesi o sovrappeso sono 3,6 volte più a rischio di avere un'esperienza di carie rispetto ai bambini normopeso, che può essere spiegata con l'assunzione di zucchero, bevande zuccherate, e frequente assunzione di cibo anche lontano dai pasti. La prevalenza della carie non trattata dei denti permanenti, inoltre, risulta più alta negli adolescenti e tende a diminuire con l'avanzare dell'età (Al-Ansari A. et al., 2019).

La salute orale della popolazione in generale non è migliorata nel corso degli ultimi 25 anni, e nel 2015 le condizioni dentali pubbliche sono rimaste una delle principali sfide per la salute mondiale. In riferimento ai cambiamenti demografici, cioè l'invecchiamento e la crescita della popolazione, il numero di persone con patologie orali non trattate è passato da 2,5 miliardi nel 1990 a 3,5 miliardi nel 2015, con un aumento del 64% dei DALY (anni di vita aggiustati per disabilità,

intesa come qualsiasi perdita di salute a breve o a lungo termine diversa dalla morte) in tutto il mondo, a causa delle condizioni orali (Kassebaum N.J. Et al., 2017).

Lo studio Global Burden Disease 2010 (GBD) ha evidenziato che la carie non trattata dei denti permanenti è stata la condizione prevalentemente valutata per l'intero lavoro producendo una prevalenza globale del 35% per tutte le età combinate, e la grave perdita dei denti ha avuto una stima globale del 2%, comunque in diminuzione rispetto al 1990 (Marcenes W.et al.,2013).

1.8. Diagnosi della carie

Vi sono condizioni di base per individuare la carie dentaria:

- Illuminazione adeguata;
- Dispositivi di ingrandimento;
- Sonde smusse, per evitare di lesionare superfici demineralizzate;
- Siringa a tre vie, (aria, acqua e loro combinazione), per ispezionare gli elementi dentali umidi e asciutti;
- Radiografie *bitewing* orizzontali per l'individuazione delle lesioni cariose coronali, occlusali e interprossimali, radiografie *bitewing* verticali per l'individuazione delle carie radicolari (Wilkins E.M. et al.,2020)

Negli ultimi anni, tuttavia la progressione delle lesioni non cavitate sembra essere più lenta, permettendo l'attuazione di strategie atte all'arresto della patologia cariosa ancora in fase precavittativa. Si rendono necessari metodi di misurazione in grado di individuare i diversi livelli di de/remineralizzazione, e di monitorare il comportamento della lesione come progressione, arresto, regressione. Oltre al metodo visivo-tattile, più comunemente usato, sono state sviluppate altre tecniche non invasive per l'individuazione della carie allo stato precoce:

- Fluorescenza quantitativa indotta dalla luce (QLF): tecnica che opera secondo il principio dell'autofluorescenza dello smalto, evidenziando e valutando la demineralizzazione come perdita di fluorescenza;
- Diagnodent (DD): dispositivo che emette una luce monocromatica che può rilevare la fluorescenza retro diffusa dal dente;
- Transilluminazione a fibre ottiche (FOTI): si basa sul fenomeno della diffusione della luce per evidenziare il contrasto tra smalto sano o lesionato;

- Conduttanza elettrica (EC): rileva cambiamenti di conducibilità elettrica determinati dalla penetrazione di acqua e ioni salivari nelle porosità demineralizzate (Gomez J.,2015).

1.9. Ruolo della saliva

La saliva di norma è costituita da acqua al 99% (e per il rimanente 1%, da proteine, enzimi, immunoglobuline, mucina, tracce di albumina, oligopeptidi e polipeptidi) e da vari elettroliti cationici come sodio, potassio, calcio e magnesio ed elettrolitici anionici come cloruro, bicarbonato, fosfato. Vi sono inoltre piccole parti di urea e ioni ammonio. Principalmente la saliva è secreta dalle ghiandole salivari maggiori: le ghiandole parotidi, situate dietro l'angolo della mandibola, le ghiandole sottolinguali, situate sotto la parte laterale della lingua, e le sottomandibolari, situate sotto la parte laterale della mandibola. Ve ne sono inoltre di minori localizzate internamente alla sottomucosa orale (D'Andrea A., 2022).

Il fluido salivare costituisce un fattore di primaria importanza nel mantenere l'equilibrio fisiologico di tutto il cavo orale. Negli anni Quaranta Stephan misurò la variazione del pH orale in seguito all' ingestione di cibo, il quale scende al di sotto del valore critico dello smalto (5,5) innescando il processo di demineralizzazione. Il ripristino delle condizioni di normalità si ha dopo circa 30 minuti, grazie alla capacità tampone della saliva, che consente al pH di aumentare fino a giungere a pH 7,8. Avviene così il processo di remineralizzazione, ad opera di importanti molecole come il bicarbonato, in grado di tamponare il pH acido. Gli ioni calcio, fosfato e fluoro, invece, effettuano la loro azione integrandosi nell'idrossiapatite, rendendola di fatto più resistente agli attacchi acidi (Amodeo A. et al., 2015).

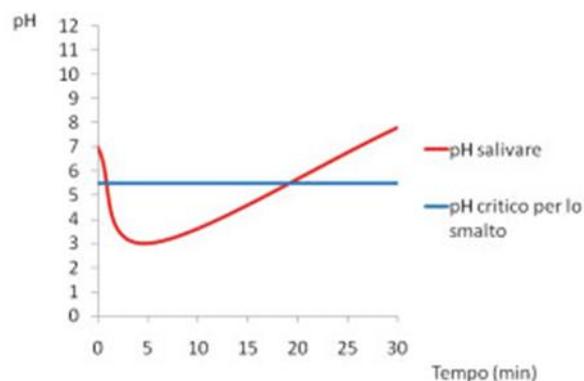


Fig.3: Curva di Stephan (Il Dentista Moderno, 2015)

Oltre a proteggere i denti e le mucose, la saliva facilita l'articolazione del linguaggio, è essenziale per la masticazione e la deglutizione e nel mantenimento dell'equilibrio del microbiota orale. La sua secrezione può essere influenzata da un gran numero di patologie e farmaci provocando alterazione della funzione delle ghiandole salivari e a problemi consequenziali, tra cui xerostomia, carie dentale e infezioni fungine.

I flussi di saliva non stimolati presentano una variazione circadiana, con un picco nel pomeriggio. Anche il livello di idratazione del corpo influenza la secrezione salivare, sia nei giovani che negli anziani. Da notare che nei soggetti anziani il flusso salivare ridotto è spesso dovuto a malattie o assunzione di farmaci.

Le cause più comuni di xerostomia e ipofunzione delle ghiandole salivari sono:

- l'assunzione di farmaci: in particolare antidepressivi, ansiolitici, oppiacei, antipertensivi, diuretici e antistaminici, solitamente reversibili dopo la sospensione della terapia;
- alcune malattie sistemiche come la sindrome di Sjogren e la fibrosi cistica, in modo permanente;
- infezioni delle ghiandole salivari, scialoliti, disidratazione, depressione e ansia, in modo temporaneo;
- tumori cerebrali, traumi neurochirurgici, malattie del sistema nervoso autonomo;
- disturbi ormonali;
- pazienti oncologici che hanno ricevuto radioterapia nella regione testa collo, in modo irreversibile se la dose ricevuta supera il 60 Gy (Pedersen A.M.L.,2018).

La quantità di saliva secreta giornalmente varia tra 0,6 e 2 litri al giorno, e il suo ruolo nel fronteggiare l'eziopatogenesi della carie è attribuibile soprattutto all'effetto tampone. Il suo ruolo protettivo nei confronti degli elementi dentali si può riassumere in quattro punti:

- diluizione e detersione dei residui alimentari e degli zuccheri tra cui il saccarosio;
- capacità tampone, bilanciamento dell'equilibrio remineralizzazione /demineralizzazione;
- azione di allontanamento dei batteri non ancora adesi, trasporto degli ioni calcio, ioni fluoro e fosfato in tutto il cavo orale;

- attività antimicrobica data dalla presenza di enzimi quali lisozima, lattoferrina, ione tiocianato, anticorpi specifici (IgA, IgG, IgM), sistema mieloperossidasi (Cortesi A.V. et al., 2017).

Negli ultimi anni, la saliva è diventata oggetto di un elevato numero di studi, i quali hanno notevolmente approfondito la conoscenza di questo biofluido. Le moderne tecniche hanno consentito l'identificazione di numerose molecole nella saliva, un gran numero delle quali sono presenti in questo fluido in proporzione al sangue. Ciò ha permesso al fluido salivare di essere potenzialmente utile alla diagnosi per diverse condizioni fisiologiche e patologiche, non ultimo il vantaggio della facilità e non invasività della sua raccolta (Lamy E. et al., 2018).

CAPITOLO 2: IL FLUORO

2.1. Il fluoro

Il fluoro è il nono elemento della tavola periodica, appartiene al gruppo degli alogeni ed è il più elettronegativo degli elementi (3.98); è l'unico elemento in grado di ossidare l'ossigeno. Il fluoro elementare a temperatura ambiente è un gas di colore giallo pallido, leggermente più pesante dell'aria, tossico, estremamente aggressivo e di odore penetrante. A causa della sua reattività non si trova libero in natura, ma sotto forma di fluoruri in molti minerali.

È il tredicesimo elemento più comune nella crosta terrestre, si trova nelle rocce vulcaniche e nel sale di origine marina nella quantità di 2500 mg/Kg. Alcuni dei suoi sali si sono rivelati efficaci nella prevenzione della carie al punto che, dal 1981, il fluoro è stato inserito dall' Organizzazione Mondiale per la Sanità (OMS) tra i farmaci indispensabili. L' OMS reputa che la fluoro profilassi sia una valida metodica di prevenzione sia nella popolazione infantile che in quella adulta, priva di alcun rischio per la salute.

Assieme a calcio e fosforo è essenziale per la formazione di denti e ossa; infatti, la quasi totalità di esso si trova localizzato nei tessuti mineralizzati (Cortesi V., 2017).

Nell' alimentazione umana la fonte principale di fluoro è l'acqua, seguita dal tè e dal pesce. Negli acquedotti italiani la media è di 1 mg/L, ma la distribuzione è molto disomogenea: la media deriva da grandi differenze a seconda della zona, tanto che in alcuni comuni vesuviani e in molte zone del Lazio viene superata la soglia consentita, che è di 1,5 mg/L (Villa R. 2013).

Secondo uno studio statunitense, la maggior parte dei tè che erano stati testati nello studio stesso, conteneva una concentrazione di fluoro superiore rispetto all' acqua fluorata in modo ottimale (0,7 mg/L) e le quantità di fluoro contenute nei campioni erano comprese tra 0,51 e 6,082 mg/L (Regelson S. et al., 2021).

La scoperta del fluoro come importante mezzo per la profilassi della malattia cariosa risale all'inizio del XX secolo ed è riconosciuta al dottor Frederick McKay e al dottor Trendley Dean. McKay stava indagando sulla causa del fenomeno delle macchie sullo smalto o "*mottled enamel*", nel corso di viaggi e ricerche in molte zone degli Stati Uniti, patologia che sarebbe stata in seguito chiamata fluorosi. Visitò l'Arkansas, l'Idaho, il Sud Dakota e altri stati dove questa colorazione dello

smalto si manifestava in maniera endemica, e iniziò a ipotizzare che dipendesse dalla presenza di un particolare elemento nell' acqua potabile. Nel 1936 Dean proseguì le ricerche di McKay e arrivò alla conclusione che la gravità delle macchie sullo smalto era in diretto rapporto con la concentrazione del fluoro presente nell' acqua potabile. Si osservò in seguito che la presenza delle “*mottled enamel*” era anche correlata alla minor presenza di carie. Nel 1942 si ebbe il primo studio che si occupò di analizzare la relazione tra presenza di fluoro nell' acqua potabile e minore incidenza di malattia cariosa, che si concluse con la definizione della quantità di 1 ppm di fluoro come ideale per la profilassi. Qualche anno dopo, nel 1945 Dean condusse uno studio epidemiologico di fluorizzazione di acqua potabile su un campione di circa venti migliaia di adolescenti e bambini della città di Grand Rapids e su circa cinque migliaia della città di Muskegon, negli Stati Uniti. Tutti i soggetti presi in esame risiedevano in queste città dalla nascita e presentavano simili indici di carie. Il venticinque gennaio dello stesso anno le acque dell'acquedotto della città di Grand Rapids furono addizionate di fluoruro di sodio. L' indagine epidemiologica fu ripetuta dopo sei anni e mezzo portando come conclusione il dimezzamento della carie infantile della città di Grand Rapids (Ferro R.,2011).

In Italia i primi studi sulla fluoroprofilassi risalgono all'inizio degli anni Cinquanta, condotti dalla Clinica Odontoiatrica dell'Università di Pavia, diretta da Silvio Palazzi, in collaborazione con Alessandro Seppilli, direttore dell'Istituto di Igiene dall'Università di Perugia, insieme confermarono l'attività batteriostatica e antifermentativa del fluoro applicato direttamente allo smalto accanto a quello preventivo delle paste dentifricie fluorate. Nel marzo del 1953 si svolse il primo “Simposio del Fluoro” presso la Clinica Odontoiatrica dell'Università di Pavia dove fu sancito definitivamente il valore del fluoro nella profilassi della carie dentaria, sedando le polemiche che si erano diffuse in quegli anni da parte di alcuni studiosi italiani (Albanese, Fiorentini, Tempestini) che sostenevano nettamente l'inefficacia dei dentifrici fluorati.

In Italia non esistono normative riguardanti la fluorazione artificiale delle acque. L'unico riferimento normativo per quanto riguarda il fluoro nelle acque è il decreto legislativo 2 febbraio 2001 n. 31, che recepisce la direttiva comunitaria 98/83/CE. Il decreto stabilisce in 1.5 mg/l la concentrazione massima di fluoro

nelle acque potabili, conformemente a quanto indicato nella Direttiva (Petrini C., 2022).

2.2. Fluoroprofilassi

La fluoroprofilassi, intesa come prevenzione della carie attraverso l'utilizzo del fluoro può essere effettuata per via sistemica e per via topica.

Nella metodica di tipo sistemico il fluoro viene addizionato all'acqua potabile, al latte, al sale o mediante somministrazione dell'elemento in compresse o gocce. Per quanto riguarda la via topica abbiamo vari ausili quali dentifrici, collutori, gel, schiume, vernici, gomme da masticare.

2.2.1. Fluoroprofilassi per via sistemica

Fluorizzazione dell'acqua potabile: è una pratica che consiste nell'aggiungere all'acqua ioni fluoro al fine di mantenere una concentrazione di fluoro tale da diminuire l'incidenza di patologia cariosa nella popolazione. L'OMS ha stabilito un valore guida di 1,50 mg/L. La Direttiva 98/83CE ed il suo recepimento il Decreto Legislativo 31/2001 (e successive modifiche) hanno fissato un valore di parametro uguale a quello dell'OMS.

Dopo ingestione orale i fluoruri solubili in acqua vengono rapidamente e quasi completamente assorbiti nel tratto gastrointestinale, entrano in circolo dove vengono fissati dai denti e dalle ossa, dopodiché vengono eliminati attraverso urine, feci e sudore (Ministero della Salute).

Somministrazione di fluoro in gocce o pastiglie:

da 6 mesi a 3 anni: 0,25 mg/die di fluoro con gocce

Da 3 a 6 anni: 0,50 mg/die di fluoro con gocce o pastiglie

Durante l'uso è raccomandato che i prodotti abbiano una consistenza tale che nella cavità orale permetta di esercitare anche un effetto topico (Toumba K.J. et al., 2019). L'integrazione alimentare con fluoro nei bambini fino ai 5 anni sembra essere efficace nella prevenzione della carie; tuttavia, è correlata al rischio di fluorosi dello smalto, che si manifesta comunque di grado lieve (Chou R. et al., 2021).

Recenti studi riconoscono invece di tipo topico e post-eruttivo l'effetto principale della fluorizzazione dell'acqua, il cui effetto anticarie si continua ad osservare anche nei paesi sviluppati ed è considerato un metodo accettabile in quanto i

benefici sono di gran lunga superiori al rischio di sviluppare fluorosi, la quale si manifesta comunque di grado lieve e molto lieve (Cury J.A. et al.,2019).

È stato riscontrato che lo strato superficiale dello smalto, sviluppatosi in abbondanza di fluoro in seguito alla somministrazione sistemica, va gradualmente perso se manca una maturazione post-eruttiva e non è in grado di mantenere una significativa protezione di lunga durata contro la carie.

Il grande vantaggio della fluorizzazione dell'acqua potabile è che apporta beneficio a tutti i residenti di una comunità, indipendentemente dall'età, dallo stato socioeconomico, dall'istruzione, dalla qualità dell'igiene orale e dall'accesso alle cure dentistiche (Koberová Ivančaková R. et al., 2021).

Lo studio della fluorizzazione del latte è iniziato negli anni '50 in Svizzera, Stati Uniti e Giappone, e dal 1986 l'OMS ne ha promosso e supportato i programmi di prevenzione a livello mondiale. Attualmente tali programmi sono in corso ininterrottamente in circa 15 Paesi allo scopo di fornire latte fluorato ai bambini in età scolare. La fluorizzazione del latte si rivela generalmente efficace, da effettuarsi preferibilmente prima dei quattro anni e all'eruzione dei primi molari permanenti, ed è un processo dai costi molto contenuti (Aoun A. et al.,2018).

Il sale fluorurato è stato introdotto in Svizzera nel 1955, sulla base dell'efficacia dell'utilizzo del sale iodato nella prevenzione di alcune patologie tiroidee. Il sale fluorurato raggiunge l'individuo attraverso diverse vie: il sale domestico, le mense scolastiche, il pane, la ristorazione, e da qui esercita effetti sia topici che sistemici. Dal 1965 al 1985 sono stati effettuati i primi studi per la valutazione degli effetti del fluoro aggiunto al sale, valutando l'incidenza e la prevalenza della carie dentale in Colombia, Ungheria e Svizzera. Analogamente ai risultati ottenuti con la fluorizzazione dell'acqua si è osservata una riduzione della malattia cariosa di circa il 50%. Sembra quindi che sia la fluorizzazione del sale che quella dell'acqua riducano il divario nell'esperienza di carie tra le classi sociali (Aoun A. et al.,2018). La fluorizzazione del sale è raccomandata quando non sia realizzabile la fluorizzazione dell'acqua, considerando però che ciò può essere in contraddizione con il suggerimento della diminuzione del consumo di sale nel rischio di ipertensione (Toumba K.J. et al., 2019).

2.2.2. Fluoroprofilassi per via topica

La fluoroprofilassi per via topica descrive tutti i mezzi che consentono di apportare fluoro in concentrazioni adeguate sulle superfici esposte degli elementi dentali per un effetto protettivo locale e quindi non destinate all' ingestione. A oggi, l'effetto preventivo ottenuto mediante la somministrazione a livello topico in epoca post-eruttiva è considerato più efficace rispetto all' effetto ottenuto attraverso la via di somministrazione sistemica, in epoca pre-eruttiva. Con questa modalità, inoltre, è possibile fornire concentrazioni molto più elevate di fluoro in confronto a quelle apportate, ad esempio, dall' acqua potabile (Gherlone E. et al., 2017).

Il fluoro è in grado di ridurre l'incidenza della carie dentale e di rallentare o invertire la progressione delle lesioni cariose già esistenti, agisce in special modo quando in bocca vengono mantenute costantemente minime quantità di fluoro, in particolar modo nella saliva e nella placca dentale. Ne traggono beneficio non solo i bambini ma anche gli adulti poiché viene assorbito più agevolmente dallo smalto demineralizzato che dallo smalto integro (Aoun A. et al., 2018).

In generale, i fluoruri topici applicati professionalmente come gel e vernici, si rivelano efficaci nella prevenzione delle lesioni cariose e sono solitamente raccomandati per soggetti ad alto rischio di carie e per pazienti con necessità speciali in special modo nelle comunità nelle quali vi è bassa esposizione al fluoro (Julien S. 2021).

La notevole riduzione dell'incidenza della malattia cariosa rilevata negli ultimi quarant'anni è stata molto probabilmente dovuta alla diffusione dell'uso dei dentifrici al fluoro. Lo spazzolamento dei denti con dentifricio al fluoro è ormai una metodica igienica di salute pubblica diffusa e culturalmente accettata, semplice e poco costosa. L'efficacia del dentifricio al fluoro nella prevenzione della carie nei bambini e negli adolescenti si conferma in maniera significativa per concentrazioni di fluoro di 1000 ppm ed oltre (Wong M.C. et al., 2011). Tale efficacia aumenta con l'aumentare della concentrazione di fluoro contenuto nella pasta dentifricia. Esistono solo prove deboli e inaffidabili che associano l'aumentato rischio di fluorosi in seguito all'utilizzo di dentifricio al fluoro nei bambini con età inferiore a 12 mesi (Toumba K.J. et al., 2019).

I fluoruri sono stati ritenuti i più importanti componenti attivi nei dentifrici. Nel tempo sono state utilizzate varie forme di fluoruri: come fluoruro di sodio (NaF),

monofluorofosfato di sodio (SMFP), fluoruro amminico e fluoruro stannoso SnF₂, sembra con risultati migliori per il dentifricio a base di SnF₂ (Johannsen A. Et al. 2019).

Anche l'utilizzo regolare di collutori al fluoro, sotto il controllo di adulti, si associa ad una marcata riduzione delle lesioni cariose nella dentatura permanente dei bambini. Per minimizzare il rischio di ingestione accidentale di quantità eccessive di fluoro, i collutori al fluoro sono raccomandati per i bambini con età superiore ai 6 anni (Marinho V.C. et al., 2016).

Una metodica applicata professionalmente per la prevenzione della carie è rappresentata dalla vernice al fluoro, largamente utilizzata da oltre tre decenni. Perfezionata da un ricercatore tedesco di nome Schmidt nel 1964, questa vernice viene applicata sulle superfici dei denti da due a quattro volte l'anno a seconda della cariorecettività del soggetto, e vi rimane adesa rilasciando efficacemente fluoro per tempi relativamente lunghi. La sua applicazione in loco è effettuata semplicemente con pennellini, batuffoli di cotone o siringhe, consta di pochi passaggi ed è poco sensibile all'umidità del cavo orale. Molte vernici contengono alcool nella formulazione, il quale evapora dopo l'applicazione e ne determina l'indurimento, ma ne esistono anche versioni modificate con resina fotopolimerizzabile, sembra con vantaggio in termini di longevità. Esistono oggi sul mercato più di trenta vernici (Baik A. et al, 2021). La quantità di fluoro rilasciato è massima nelle prime tre settimane seguenti all'applicazione, in seguito la tendenza è ad una maggiore gradualità di emissione (Marinho V.T. et al., 2013). In relazione alla facilità di applicazione, è ben tollerato da neonati e bambini piccoli, i quali possono bere e mangiare cibi morbidi subito dopo il trattamento avendo l'accortezza di non lavare i denti la prima sera, per ottimizzare il tempo di contatto della vernice sugli elementi dentari. Il trattamento più efficace per l'arresto o l'inversione delle lesioni cariose non cavitate su superfici occlusali di denti permanenti o decidui è la combinazione di vernice NaF e sigillanti. La vernice NaF al 5% inoltre, riguardo alle lesioni linguali e vestibolari non cavitate, potrebbe essere la soluzione più efficace per arrestare o invertire lesioni cariose (Clark M.B. et al., 2020).

Il gel al fluoruro di fosfato acidulato (APF) all'1,23%, secondo un recente studio brasiliano in bambini di età compresa tra 3 e 12 anni, non mostra alcun effetto aggiuntivo, in termini di arresto della progressione di lesioni cariose non cavitate

(*white spots*), oltre al miglioramento apportato allo spazzolamento con dentifricio al fluoro. Lo studio suggerisce quindi che l'igiene con spazzolino e dentifricio al fluoro, eseguita tre volte al giorno, è in grado di arrestare le lesioni cariose incipienti non cavitate sulla superficie dello smalto (Slayton R.L. et al. 2018). Esistono altri studi che raccomandano l'utilizzo dell'APF nelle lesioni non cavitate delle facce occlusali, linguali e vestibolari nei denti decidui, e delle lesioni non cavitate delle facce linguali e vestibolari nei denti permanenti, e anche su lesioni non cavitate delle facce occlusali e delle zone radicolari dei denti permanenti solo se non sono fattibili sigillanti, vernici o dentifrici con 5000 parti per milione (ppm) di fluoro (Goldenfum GM. et al. 2021).

2.3. Fluoruro di diammina d'argento

Il fluoruro di diammina d'argento (SDF) al 38% è una soluzione liquida a basso impatto economico che viene pennellata su lesioni cariose cavitate. Costituisce una tecnica non chirurgica minimamente invasiva, utilizzata off-label per stabilizzare la carie e trattare la sensibilità dentale. Necessita di più applicazioni seguite da controlli periodici per valutare lo stato di durezza, e presenta poche controindicazioni la principale delle quali è la colorazione nera della cavità trattata, da alcuni soggetti esteticamente non accettata. Il SDF è inoltre controindicato in pazienti con allergia all'argento e in lesioni cariose che interessano la cavità pulpare. Se entra accidentalmente a contatto con la mucosa o con la cute può determinare irritazioni o pigmentazioni nere, comunque, di carattere temporaneo (Clark M.B. et al., 2020). È stato ammesso in Giappone per l'uso come agente terapeutico negli anni '60. È stato impiegato per molti anni anche in Argentina, Australia, Brasile e Cina per il trattamento della carie dentale. Negli Stati Uniti, la Food and Drug Administration (FDA) ha autorizzato il primo agente SDF nel 2014 (Jabin Z. et al., 2020). Il SDF è stato utilizzato raramente in Europa, ma attualmente l'interesse per questa metodica è in crescita (Toumba K.J. et al., 2019).

Il basso costo del trattamento con SDF lo rende interessante per la cura della carie nelle fasce sociali più svantaggiate, in particolar modo nei bambini per quanto riguarda la dentizione decidua, e nei soggetti anziani istituzionalizzati. Non richiede l'asportazione del tessuto dentale danneggiato e quindi non sono necessarie attrezzature speciali e inoltre permette di evitare la somministrazione di

anestesia generale nei soggetti giovanissimi con difficoltà di controllo dell'ansia o pazienti clinicamente compromessi (Bridge G. et al., 2021). Il SDF è suggerito per la prevenzione e l'arresto della carie radicolare nei pazienti anziani, mentre non vi sono prove sufficienti per indicare l'impiego del SDF nei denti permanenti nei bambini (Seifo N. et al., 2019).

Il SDF recentemente ha attirato molta attenzione da parte dei ricercatori e dei medici. L'efficacia della sua azione è attribuita all'associazione tra l'effetto antimicrobico dell'argento e quello remineralizzante del fluoro, unito all'ammoniaca che aiuta a stabilizzare le concentrazioni della soluzione (Mabangkhu S. et al., 2020).

Nella dentizione primaria alcuni dati suggeriscono, per arrestare lesioni cariose cavitate avanzate, maggiore efficacia alla soluzione SDF al 38% applicata ogni due anni (da moderata ad alta certezza) (Urquhart O. et al., 2019).

2.4. Fluorosi

Negli ultimi decenni sia l'incidenza che la prevalenza della carie si sono significativamente ridotte, in seguito all'utilizzo diffuso del fluoro. È stato riportato, tuttavia, un aumento della prevalenza della fluorosi dentale sia nelle comunità fluorurate che in quelle non fluorurate. Si rende quindi necessario prestare attenzione per garantire il mantenimento di un perfetto equilibrio tra efficacia preventiva ottimale, sia a livello di individuo che di comunità, e minimizzazione del rischio di fluorosi dentale. Tale rischio è importante specialmente durante i primi sei anni di vita, periodo critico di sviluppo dei denti permanenti e anche per l'inadeguatezza del controllo della deglutizione da parte dei bambini più piccoli. I primi tre anni di vita sono i più importanti per il rischio di sviluppo della fluorosi sugli incisivi mascellari, per questo l'utilizzo di tutte le potenziali fonti di fluoro deve essere costantemente monitorato ed equilibrato. L'assunzione ottimale è stata calcolata di 0,05-0,07 mg F/peso corporeo/giorno. Il lieve danno estetico eventualmente provocato deve essere soppesato in confronto al marcato beneficio della prevenzione della carie. I bambini in età prescolare fino a sei anni potrebbero sviluppare fluorosi nei premolari e nel secondo molare, di minore impatto estetico (Koberová Ivančáková R. et al., 2021).

Secondo un recente studio l'esposizione di un gruppo di individui (studenti) all'acqua fluorata in contemporanea all'uso di dentifricio al fluoro ha come risultato,

per quanto riguarda il gruppo esposto, una media del DMFT significativamente più bassa (rispettivamente 2,48 contro 3,83 per il gruppo non esposto) e di tipo meno grave. Per quanto riguarda la fluorosi, questa si è manifestata nel 41% del gruppo esposto all'acqua fluorata contro il 21% del gruppo non esposto, e comunque in entrambi i gruppi è stata di livello molto lieve/lieve e moderata con pochi casi di implicazioni estetiche (Brito Marques R., et al.,2021).

Nelle paste dentifricie per bambini, sia le formulazioni a basso contenuto di fluoro che quelle prive di fluoro hanno mostrato attività antimicrobica contro *Streptococcus Mutans*. Nei bambini molto piccoli, nei quali il rischio di fluorosi è importante, possono essere considerate alternative sicure le formulazioni prive di fluoro rispetto alle formulazioni con fluoro (Reddy D. et al. 2021).

Un consumo eccessivo di fluoro a lungo termine può dare luogo a fluorosi cronica, caratterizzata generalmente da fluorosi scheletrica. È causata soprattutto da alte concentrazioni di fluoro nell'ambiente e nell'acqua potabile e i pazienti che ne sono affetti presentano principalmente sintomi di otosclerosi, osteocondrosi, osteoporosi e alterazioni degenerative della cartilagine articolare (Qiao L. et al. 2021).

La fluorosi scheletrica è endemica in molte regioni dell'Africa (Egitto, Libia, Algeria, Sudan e Kenya) e dell'Asia (Siria, Giordania, Turchia, Afghanistan, India, Thailandia settentrionale e Cina), è dovuta ad una alta concentrazione di fluoro nell'ambiente e nell'acqua, colpisce circa cento milioni di persone ed è una importante preoccupazione per la salute pubblica. L'eccesso di fluoro è presente soprattutto nelle acque da sorgenti sotterranee ed è quindi di origine geologica. Le cinture di fluoruri attraversano la Siria, si estendono in Giordania, Egitto, Libia, Algeria, Sudan e Kenya, un'altra fascia comprende la Turchia e si estende verso Iraq, Iran, Afghanistan, India, Thailandia settentrionale e Cina. Fasce recenti si presentano in America e Giappone. La fluorosi scheletrica si manifesta in relazione anche con lo stato di salute generale e deficit nutrizionali di un individuo, colpisce le principali articolazioni del corpo e può essere causa di marcata disabilità. I sintomi cronici sono irreversibili e possono avere effetto negativo sulla produttività lavorativa degli individui e quindi impattare negativamente sulla crescita e sullo sviluppo di un Paese. Le opzioni di trattamento disponibili all'oggi sono difficilmente accessibili nelle zone rurali e quindi si privilegia un approccio di tipo preventivo. La fluorosi viene classificata

principalmente come dentale, scheletrica e non scheletrica. (Srivastava S. et al.,2020).

2.5. Storia della gomma da masticare



Figura 1. Tavoletta di gomma da masticare (Treccani, 2022)

L'origine della gomma americana è attribuita ai Maya, i quali usavano masticare la gomma estratta da una pianta, la *Manilkara chicle*, o più semplicemente *chicle* (parola di origine *nahuatl* ancora oggi usata in spagnolo per indicare la gomma da masticare, figura n.2). Era una gomma ricavata praticando un'incisione sul tronco della pianta e raccogliendo la sostanza che ne colava, sottoposta a bollitura fino ad avere la giusta consistenza, ottenendo un composto di sapore delicato e molto dolce.

Gli Indiani d' America masticavano tradizionalmente un tipo di gomma naturale ricavata dalla linfa degli abeti rossi, sciolta al calore e tagliata in tavolette. Nel 1848 fu messa in commercio da John B. Curtis, che la chiamò "*State of Maine Pure Spruce Gum*" (*spruce* è proprio l'abete rosso). La *Curtis & Son Chewing-gum* ebbe successo e divenne una fabbrica all'avanguardia per l'epoca, mantenendo a lungo segreta la propria ricetta per la fabbricazione delle gomme da masticare.

Nel 1869 un dentista dell'Ohio, William Finley Sample registrò il brevetto col n. 98.384 traducendo in realtà la prima vera gomma americana. La composizione della gomma comprendeva altri ingredienti quali gesso e carbone con la principale funzione pratica di detergere i denti e di aiutare i pazienti con problemi masticatori. A causa del sapore non proprio gradevole non fu però mai commercializzata.

Le gomme da masticare brevettate da Sample furono prodotte e vendute industrialmente da Thomas Adams, scienziato e fotografo, qualche anno più tardi. Adams era nella vita segretario del leader messicano Antonio Lopez de Santa Ana il quale, ritiratosi nel New Jersey aveva portato con sé un carico di *chickle* con l'intento di vulcanizzare la gomma per farne pneumatici per auto, ma non ricavandone risultati apprezzabili decise di ripiegare sulla produzione di *chewing gum*. Nel 1871 Adams brevettò la prima macchina per produrlo industrialmente: la prima gomma da masticare (*Snapping and Stretching*) non aveva sapore ma ebbe ugualmente grande successo. Adams aggiunse quindi altri ingredienti quali lo zucchero e la liquirizia creando la prima gomma dotata di gusto e commercializzata in stick: era nato il *Black Jack*. Nel 1888 acquistò il brevetto del chimico John Colgan per mantenere più a lungo il sapore mettendo sul mercato le nuove Tutti Frutti, a base di sciroppi di vari gusti, vendute in forma di stick o di palline colorate confezionate in contenitori di vetro. Nacque così la *American Chicle Company*.

Seguì la *Wrigley Jr Company*, fondata il 1° aprile 1891, all'inizio con un andamento non molto florido. In seguito, Wrigley ebbe l'idea di regalare le gomme in abbinamento alle confezioni del suo lievito in polvere, ottenendo un successo strepitoso a tal punto di indurre lo stesso Wrigley ad abbandonare la produzione del lievito e a dedicarsi esclusivamente alla commercializzazione delle *Juicy Fruit Gum*.

A inizio Novecento l'evoluzione della gomma americana continua: un confezionatore, Frank Fleer, inventò gomme in grado di fare le bolle. All'inizio i primi tentativi col grasso di balena non ebbero successo, ma nel 1928 mise a punto i *Double Bubble Gum*. Le ditte produttrici sperimentarono diverse tecniche di vendita, abbinando le gomme da masticare alle sigarette per i consumatori adulti, e alle figurine di giocatori di baseball per la clientela di giovanissimi.

Negli anni Cinquanta apparirono le prime gomme senza zucchero, sostituito da dolcificanti quali l'aspartame o lo xilitolo ad opera di un altro dentista, Bruno Petrusis. Negli anni Sessanta arrivarono le prime gomme sintetiche a base di butadiene, più economiche delle gomme naturali e rese più elastiche dall'aggiunta di additivi e addensanti (Lucioli F., 2022).



Figura 2. Tavoletta di gomma da masticare “Chiclets”

Questo nuovo piccolo prodotto, nelle intenzioni dei governi americani, avrebbe dovuto soppiantare la masticazione del tabacco con tutti i suoi relativi problemi igienico sanitari. La soddisfazione del bisogno a quanto sembra atavico dell'uomo di masticazione a scopo rilassante e pacificatore, ma soprattutto le campagne pubblicitarie indirizzate soprattutto ai più piccoli (distributori accattivanti e confezioni coloratissime), il bassissimo costo, determinarono lo straordinario successo dei *chiclets* (figura 2). L'avvento delle macchinette distributrici ad ogni angolo di strada consentì a chiunque di procurarsi una pallina colorata da masticare a lungo, con una sola moneta.

In Italia la gomma da masticare arrivò alla fine della Seconda guerra mondiale, donata dagli alleati alla popolazione, con la quale si cercava di far dimenticare la fame: la gomma americana diventa così simbolo di modernità e gioventù, immortalata da cineasti e scrittori, ma anche motivo di dissidio tra generazioni perché vista anche come segno di maleducazione e trasandatezza.

A più riprese si è tentato a scoraggiarne il consumo, sia per motivi di igiene legati allo smaltimento inopportuno della pallina già masticata, sia per presunti rischi alla salute, ipotizzando che una insistente masticazione potesse portare alla deformazione della mascella. Da qualche decennio invece, le aziende produttrici hanno iniziato a valorizzarne i possibili benefici terapeutici: gomme contro il mal d'auto, il mal di testa, gomme alla nicotina per smettere di fumare, ma soprattutto le gomme “di nuova generazione”, ipocaloriche e senza zuccheri cariogeni. Si reclamizza addirittura una funzione sostitutiva di dentifricio e spazzolino, poi peraltro smentita dall'Antitrust nel 2013, la quale ha in seguito sanzionato per pubblicità ingannevole la più grande azienda italiana produttrice di gomme da masticare (Setti R., 2014).

2.6. Composizione della gomma da masticare

La composizione della gomma da masticare varia a seconda della marca e dallo Stato dove è prodotta. I produttori non sono inoltre obbligati a rivelare i singoli ingredienti in etichetta. Gli ingredienti indicati in qualsiasi confezione sono dolcificanti, aromi, coloranti e gomma base

La gomma base è composta da tre ingredienti principali: resina, cera ed elastomero. La resina è la porzione principale, masticabile, la cera incrementa la morbidezza della gomma, e gli elastomeri contribuiscono ad aumentare la flessibilità. La gomma base può contenere una miscela di componenti naturali e sintetici a seconda della casa produttrice, tra cui:

- Copolimero stirene-butadiene o gomma SBR: è un elastomero costituito da unità monomeriche di stirene e butadiene
- Gomma butilica: è una gomma sintetica, chimicamente è un copolimero di isobutilene con isoprene
- Paraffina
- Cere
- Polietilene: resina termoplastica ottenuta dalla polimerizzazione dell'etene
- Poliisobutilene: polimero ottenuto da circa il 98% di isobutilene con circa il 2% di isoprene
- Polivinilacetato: polimero vinilico ottenuto per polimerizzazione dell'acetato di vinile

I dolcificanti di solito includono:

- Saccarosio
- Aspartame
- Destrosio
- Glucosio
- Eritritolo
- Isomalto
- Xilitolo
- Maltitolo
- Mannitolo
- Sorbitolo
- Lattitolo
- Sucralosio

- Succo di barbabietola

Gli ammorbidenti sono costituiti da glicerolo e oli vegetali. Hanno la funzione di trattenere l'umidità e aumentare la plasticità, ammorbidiscono la gomma quando entra in contatto con il cavo orale.

Gli aromi, naturali o sintetici, vengono aggiunti per aumentare il sapore. I gusti più popolari sono la classica menta piperita e la menta verde, per i gusti fruttati sono usati acidi.

Il rivestimento esterno, il tipico guscio, è costituito da una polvere di poliolo che assorbe l'acqua, mantiene la qualità e prolunga la durata del prodotto (Balzano M., 2022).

2.7. Effetti della gomma da masticare

Qualche decennio fa, la gomma da masticare di rado veniva presa in considerazione dall'industria farmaceutica allo scopo di somministrare un farmaco. Ciononostante, negli anni '80 e '90 le gomme da masticare divennero la forma di rilascio della nicotina di maggior successo, iniziò così il crescente apprezzamento nei riguardi dei farmaci *chewing gum*. Esistono marchi brevettati che offrono possibilità di mascheramento del gusto e consentono il controllo del rilascio della molecola del farmaco stesso, adatte nello specifico per medicinali attivi ad effetto topico nel cavo orale e nella gola e anche per la somministrazione sistemica di farmaci in grado di attraversare la mucosa orale (Hyrup B. et al., 2005).

Studi clinici hanno dimostrato che la gomma da masticare con saccarosio stimola la crescita della placca e incrementa la sua adesività (Toors F.A., 1984). Al contrario, la gomma da masticare senza zucchero ha dimostrato di essere un eccellente veicolo per il fluoro. L'atto della masticazione e il gusto della gomma da masticare stimolano la secrezione salivare favorendo un aumento del pH, dell'effetto tampone, e della sovrasaturazione della saliva che possono influenzare positivamente l'equilibrio tra demineralizzazione e remineralizzazione delle macchie bianche dello smalto. Nel 2009, il *National Oral Health Promotion Clearing House*, a Adelaide, nel corso di un seminario che aveva lo scopo di sviluppare un consenso nazionale sui messaggi per la salute orale della popolazione, tra le varie raccomandazioni quali la dieta, l'igiene della bocca, i

collutori, l'età della prima visita e altro, menzionava anche l'uso delle gomme da masticare senza zucchero (Manning R.H.et al.,1992).

CAPITOLO 3: SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo lavoro è la revisione della letteratura per la valutazione delle prove scientifiche riguardanti l'efficacia delle gomme da masticare con fluoro aggiunto, come veicolo per l'apporto del fluoro stesso sulle superfici dentali.

CAPITOLO 4: MATERIALI E METODI

Allo scopo di indagare/analizzare la possibile correlazione tra utilizzo di gomme da masticare addizionate di fluoro e remineralizzazione dello smalto dentale, è stata condotta una ricerca per identificare gli studi scientifici che trattano il problema. Questa revisione sistematica è stata condotta in conformità con la dichiarazione PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews*). Il quesito clinico è stato formulato in accordo con la strategia PICO (popolazione: pazienti con demineralizzazione dello smalto, intervento: utilizzo di gomma da masticare senza zucchero addizionata di fluoro, confronto: utilizzo di gomma da masticare placebo senza zucchero non addizionata di fluoro, esito: rischio di malattia cariosa). La domanda PICO era strutturata in questo modo: “L'utilizzo di gomma da masticare addizionata di fluoro, associata alle usuali tecniche di igiene orale, presenta un effetto, rispetto al non utilizzo o all'utilizzo di altre gomme senza zucchero, sulla remineralizzazione dello smalto dentale e sulla prevenzione della carie?”

4.1. Strategia di ricerca

È stata condotta una revisione della letteratura scientifica utilizzando la banca dati bibliografica MEDLINE (tramite Pubmed), inoltre sono state ricercate revisioni su Cochrane. È stata utilizzata la seguente stringa di termini di ricerca MeSH, con operatori booleani: chewing gum AND fluoride.

Il campo di ricerca è stato ristretto agli articoli della letteratura scientifica pubblicati nell'arco di tempo compreso tra il 1° gennaio 2011 e il 31 dicembre 2021, pubblicati nel medesimo periodo. Non sono state applicate restrizioni linguistiche.

4.2. Criteri di inclusione ed esclusione

I seguenti criteri dovevano essere soddisfatti per l'inclusione: studi clinici sull'uomo, inclusi studi randomizzati e controllati (RCT), studi prospettici o retrospettivi di coorte, studi caso controllo e studi trasversali, che valutassero la remineralizzazione dello smalto dentale e l'effetto di prevenzione della malattia cariosa, ottenuta mediante l'utilizzo di gomma da masticare quale veicolo di somministrazione di fluoro.

4.3. Selezione dello studio ed estrazione dei dati

Gli articoli pubblicati sono stati prima esaminati per titolo e abstract. Sono stati estratti i seguenti dati: titolo, autori, anno di pubblicazione, rivista in cui è stata pubblicata la ricerca, disegno dello studio, numero di pazienti, caratteristiche del paziente, valutazione della remineralizzazione e della presenza di fluoro nello smalto e nei fluidi orali, tecniche utilizzate per la valutazione stessa, rilevazione dell'efficacia del trattamento in relazione alla prevenzione della malattia cariosa, e i principali risultati.

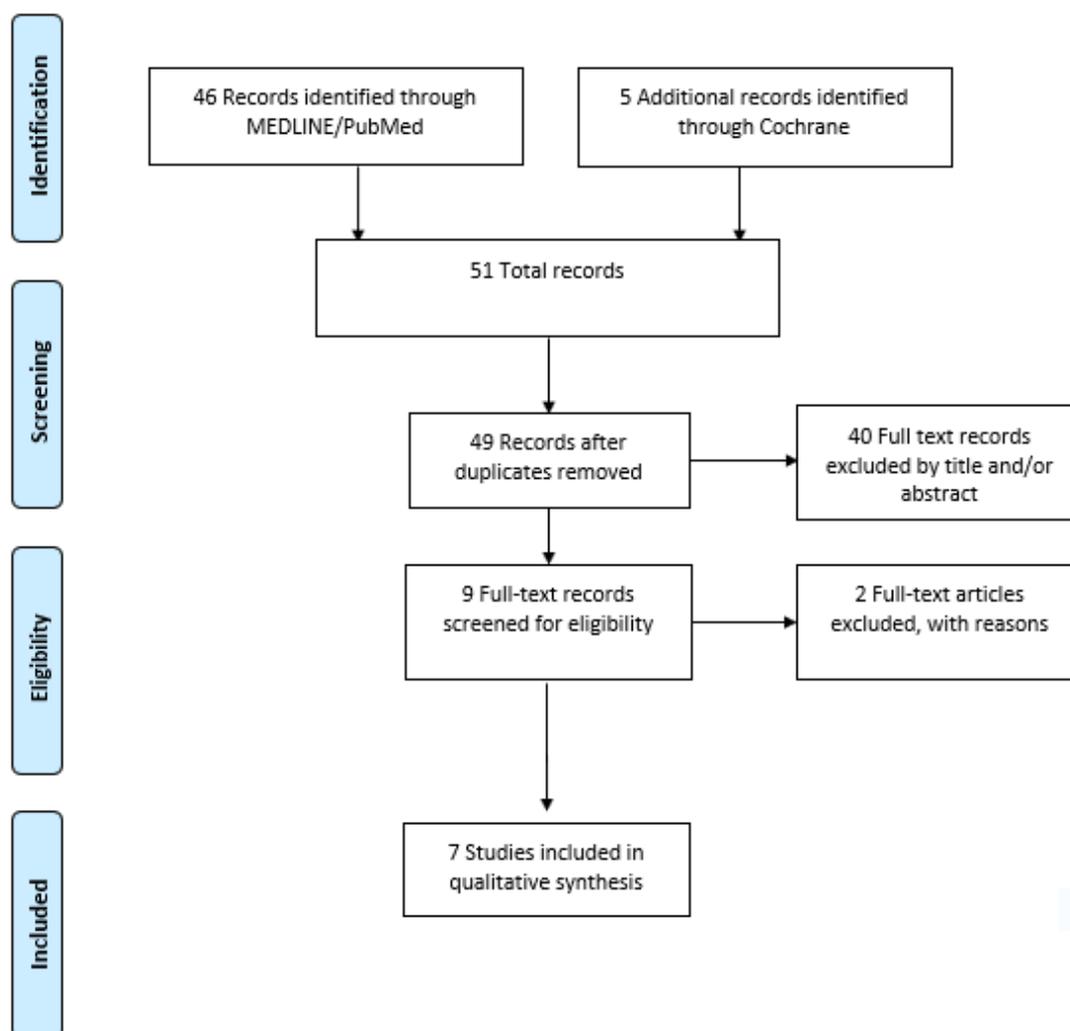
CAPITOLO 5: RISULTATI

Il diagramma di flusso dei risultati della ricerca è rappresentato in Figura 1.

Dalla ricerca sono emerse 51 pubblicazioni potenzialmente rilevanti (46 su Pubmed e 5 su Cochrane). Dopo la rimozione degli studi duplicati, sono state ottenute 49 pubblicazioni, dalle quali sono state escluse 40 unità dopo la lettura del titolo e dell'abstract. È stata eseguita la valutazione dell'intero testo di 9 pubblicazioni, 2 sono state escluse (Takahashi R. et al., 2017; Tubert-Jeannin S. et al., 2011) perché, nonostante le gomme da masticare quale veicolo di somministrazione del fluoro fossero state ammesse nello studio, di fatto le gomme da masticare stesse non erano state sperimentate. Solo 7 articoli soddisfacevano i criteri di inclusione e sono stati ammessi all'analisi qualitativa.

Dei sette articoli inclusi, tre erano RCT in doppio cieco, uno era un RCT non cieco, uno era una revisione sistematica, uno era un trial clinico non cieco e uno era uno studio incrociato in doppio cieco. I dettagli degli studi inclusi sono riportati in Tabella I.

Figura 1. Diagramma di flusso PRISMA di articoli selezionati, rimossi e inclusi nella revisione.



Modificato da: <https://www.prisma-statement.org/>

Quattro studi (Kitasako Y. Et al., 2011; Suyama E. et al., 2011; Kitasako Y. Et al., 2012; Sugiura M. et al., 2016) hanno rilevato una correlazione positiva tra somministrazione di fluoro mediante gomma da masticare e remineralizzazione dello smalto dentale, uno (Thorild I. et al., 2012) non ha rilevato alcuna differenza tra gomme allo xilitolo e gomme al fluoro, una revisione sistematica (Mickenautsch S. et al., 2012) ha concluso con la necessità di ulteriori studi randomizzati e controllati di alta qualità per fornire prove conclusive. Uno studio (Kitasako Y. Et al., 2018) ha riportato correlazioni molto variabili in relazione alla storia, all'eziologia o alla struttura delle lesioni dello smalto esaminate.

Tabella I. Studi che rientrano nei criteri di inclusione

Titolo con anno	Scopo dello studio	Materiali	Metodi	Risultati	Conclusioni
<p><i>Effects of a chewing gum containing phosphoryl oligosaccharides of calcium (POs-Ca) and fluoride on remineralization and crystallization of enamel subsurface lesions "in situ"</i></p> <p>19/08/2011 Kitasako Y. et al.</p>	<p>Valutazione dell'effetto di una gomma da masticare contenente oligosaccaridi fosforilici di calcio (POs-Ca) e fluoro sulla remineralizzazione delle lesioni sotto la superficie dello smalto</p>	<p>Gomme da masticare addizionate con fluoro somministrate a 36 soggetti che indossano apparecchi buccali rimovibili contenenti smalto bovino demineralizzato sotto la superficie. Durata totale 6 settimane</p>	<p>RCT in situ in doppio cieco Controllo del livello minerale, determinato mediante microradiografia trasversale degli inserti (TMR) (rimossi e sezionati). I cristalli di idrossiapatite sono stati valutati mediante diffrazione di raggi X ad ampio raggio di radiazioni sincrotrone (WAXRD)</p>	<p>La masticazione di gomme POs-Ca + F ha portato a una percentuale di recupero minerale significativamente superiore a quella della gomma POs-Ca e della gomma placebo. Non eventi avversi. Tutti i soggetti completavano lo studio senza significative violazioni del protocollo (SVP)</p>	<p>L'aggiunta di POs-Ca alla gomma da masticare ha determinato una significativa rimineralizzazione delle lesioni del sottostrato dello smalto. È evidenziata l'importanza della biodisponibilità degli ioni fluoruro nella formazione di cristalliti di idrossiapatite (HAp)</p>
<p><i>Remineralization and acid resistance of enamel lesions after chewing gum containing fluoride extracted from green tea</i></p> <p>3/10/2011 Suyama E. et al.</p>	<p>Valutazione della remineralizzazione dello smalto e l'acquisizione della resistenza agli acidi con l'utilizzo di gomme da masticare senza zucchero contenenti fluoro estratto dal tè verde.</p>	<p>Gomme da masticare addizionate con fluoro o gomme placebo somministrate a 45 soggetti volontari che indossano apparecchi buccali rimovibili contenenti smalto umano demineralizzato, per la durata di 4 settimane</p>	<p>Studio incrociato in doppio cieco. Sono state analizzate le concentrazioni di fluoro nella saliva e nello smalto remineralizzato, analisi dei campioni con microradiografia a raggi X, misurazione del contenuto di F nello smalto remineralizzato</p>	<p>L'elevata concentrazione di fluoro salivare ha determinato una maggiore concentrazione di fluoro nella regione remineralizzata rispetto alla gomma placebo. Effetti avversi non considerati. Tutti i soggetti completavano lo studio</p>	<p>La gomma da masticare addizionata con fluoro (FCG) ha prodotto un livello superiore di remineralizzazione e resistenza agli acidi, rispetto alla gomma placebo. I risultati in situ suggeriscono che l'uso regolare di FCG è utile per prevenire la carie dentale</p>

<p><i>Gum containing calcium fluoride reinforces enamel subsurface lesions in situ</i></p> <p>15/02/2012 Kitasako Y. et al</p>	<p>Valutazione dell'effetto della gomma da masticare contenente oligosaccaridi fosforilici di calcio (POs-Ca) e una bassa concentrazione di fluoro (F) sulla durezza alla nanoindentazione e mappatura degli ioni fluoruro nelle lesioni della sottosuperficie dello smalto, in situ.</p>	<p>Gomme da masticare POs-Ca + F, POs-Ca, placebo, somministrate a 15 individui per 3 volte al giorno per 14 giorni. I 15 pazienti indossano apparecchi linguali rimovibili con inserti di smalto bovino contenenti lesioni con demineralizzazioni sottosuperficiali. Durata totale 6 settimane</p>	<p>RCT in doppio cieco in situ. Dopo il trattamento, valutazione del contenuto minerale della sezione trasversale, della durezza alla nanoindentazione e la mappatura degli ioni fluoruro mediante spettrometria di massa di ioni secondari time-of-flight (TOF-SIMS).</p>	<p>La nanoindentazione ha mostrato differenze statistiche nel tasso di recupero della durezza tra POs-Ca e POs-Ca+F nella regione superficiale. La mappatura del fluoro ha rivelato la distribuzione dello ione fino a 20 µm dalla superficie nel gruppo POs-Ca+F. Tutti i soggetti completavano lo studio senza SVP Non effetti avversi</p>	<p>La gomma contenente Pos-Ca + F era superiore nel recupero della durezza nelle lesioni sotto la superficie dello smalto, specialmente negli strati superficiali, rispetto alle gomme Pos-Ca e placebo. I risultati della nanoindentazione e del TOF-SIMS hanno evidenziato i benefici della biodisponibilità dello ione F sul rinforzo della zona superficiale delle lesioni sub superficiali</p>
<p><i>Long-term effect of maternal xylitol exposure on their children's caries prevalence</i></p> <p>13/12/2012 Thorild I. et al.</p>	<p>Valutare l'esito a lungo termine di un progetto madre-figlio in cui madri (n=173) con conte elevate di streptococchi mutans salivari sono state assegnate in modo casuale al consumo di gomme da masticare giornaliero contenenti xilitolo (A), clorexidina/xilitolo/sorbitolo (B), o fluoruro di sodio/xilitolo/sorbitolo (C) per un anno, quando il bambino aveva tra i 6 ei 18 mesi.</p>	<p>Gomme da masticare contenenti xilitolo (A), clorexidina/xilitolo/sorbitolo (B), o fluoruro di sodio/xilitolo/sorbitolo (C) somministrate per la durata di 1 anno. Seguite da esame clinico dei denti permanenti da dentisti esperti e rilevazione delle superfici cariate (DS). Lesioni a macchia bianca rilevate separatamente. Rx bitewing solo su indicazioni individuali</p>	<p>RCT 140 dei figli sono stati riesaminati all'età di 10 anni, e 204 figli di madri con bassi conteggi di streptococchi mutans salivari tre mesi dopo il parto sono serviti come controlli positivi (D). La carie è stata valutata clinicamente nella giovane dentatura permanente</p>	<p>Non sono state riscontrate differenze significative tra i tre gruppi sperimentali (A-C) o rispetto al gruppo di controllo. Una relazione positiva statisticamente significativa ($p < 0,05$) tra i livelli di streptococchi mutans salivari a 18 mesi di età e l'esperienza della carie all'età di 10 anni è stata rivelata per tutti i gruppi combinati. Tasso di abbandono 15%</p>	<p>Non sono stati dimostrati effetti benefici a lungo termine dell'esposizione materna alle gomme di xilitolo sulla salute dentale dei loro figli rispetto alle gomme contenenti clorexidina e fluoro.</p>

<p><i>Anticariogenic effect of xylitol versus fluoride – a quantitative systematic review of clinical trials 2012 Feb.</i></p> <p>Mickenautsch S. et al.</p>	<p>Valutazione dell'evidenza clinica e il suo rischio di bias per quanto riguarda l'effetto anticariogeno dello xilitolo rispetto a quello del fluoro (considerato come gold standard).</p>	<p>La gomma da masticare contenente fluoro oppure xilitolo è la principale forma di applicazione clinica in entrambi i gruppi di test e di controllo.</p>	<p>Revisione sistematica sul motore di ricerca Pubmed utilizzando la stringa di termini di ricerca MeSH, con operatori booleani: Xylitol AND Fluoride. In seguito, una successiva ricerca anche in altri database.</p>	<p>La maggior parte dei dati estratti sono a favore del "gruppo xilitolo" addizionato al fluoro, tuttavia i risultati di tutti i trial accettati sembrano essere limitati da rischio di bias di selezione, abbandono, rilevamento, pubblicazione, e un potenziale effetto confondente.</p>	<p>L'aggiunta di xilitolo al fluoruro può essere utile nella prevenzione della carie. È necessario il confronto con altri alcoli di zucchero. Futuri studi randomizzati e controllati di alta qualità sono necessari per fornire prove conclusive.</p>
<p><i>White spot lesion remineralization by sugar-free chewing gum containing bio-available calcium and fluoride: A double-blind randomized controlled trial</i></p> <p>14/09/2016 Sugiura M. et al.</p>	<p>Valutare l'effetto della gomma da masticare contenente oligosaccaridi fosforilici di calcio (POs-Ca) e fluoruro sulla remineralizzazione e delle lesioni a macchia bianca (WSL) rispetto a gomme da masticare POs-Ca o placebo (gruppo controllo).</p>	<p>Tre tipi di gomme da masticare senza zucchero, somministrato a 37 soggetti sani, con almeno una WSL, con un punteggio ICDAS di 2 o 1. I soggetti sono stati divisi casualmente in tre gruppi (controllo, POs-Ca, POs-Ca+F; contenenti il 2,5% di POs-Ca e l'1,2% di estratto di tè verde) e hanno masticato due lastre di ciascuna gomma tre volte al giorno per 3 mesi.</p>	<p>RCT in doppio cieco. WSL sono state valutate utilizzando i criteri ICDAS. Sono state ottenute delle scansioni mediante il sistema di tomografia a coerenza ottica (OCT) le quali sono state confrontate in base alla profondità del contorno ottico (BD)</p>	<p>A differenza della gomma di controllo, la masticazione di gomme POs-Ca e POs-Ca+F hanno determinato cambiamenti significativi nel valore medio di BD nel corso di 3 mesi dello studio. C'era una differenza significativa nel valore medio di BD dopo il primo mese tra POs-Ca+ F e gruppi di controllo. Sono state valutate un totale di 124 lesioni. Tutti i soggetti hanno completato lo studio senza SVP. Non eventi avversi</p>	<p>Questo studio ha evidenziato l'importanza della biodisponibilità degli ioni calcio e fluoruro nelle gomme da masticare nel rinforzo delle lesioni dello smalto demineralizzato. Inoltre, l'aggiunta di fluoro a POs-Ca potrebbe accelerare il progresso della remineralizzazione e delle WSL.</p>

<p><i>Remineralization capacity of carious and non-carious white spot lesions: clinical evaluation using ICDAS and SS-OCT</i></p> <p>8/06/2018 Kitasako Y. et al.</p>	<p>Valutare la capacità di remineralizzazione e di lesioni di diversi tipi: lesioni cariose, non cariose, e WSL combinate, utilizzando ICDAS e SS-OCT.</p>	<p>Gomme senza zucchero contenente calcio biodisponibile e fluoro. 42 soggetti sani (età media 26,6 anni), che hanno avuto almeno una WSL con un punteggio ICDAS di 2 o 1, per un totale di 121 WSL cariose e non cariose (di sviluppo). I soggetti hanno masticato 2 gomme al giorno per 20 minuti per 3 mesi</p>	<p>Trial clinico non cieco. Le capacità di remineralizzazione di 121 WSL cariose e non cariose sono stati valutati utilizzando ICDAS da due esaminatori calibrati non ciechi e profondità di confine ottica (BD) dal sistema di tomografia a coerenza ottica <i>swept source</i> (SS-OCT) a un richiamo mensile.</p>	<p>Le risposte delle WSL nel tempo si sono rivelate molto variabili. Differenza significativa tra WSL cariose e non cariose: WSL cariose e combinate hanno subito cambiamenti significativi, non differenza significativa nelle WSL non cariose tra baseline e 2 o 3 mesi. Nessun soggetto è stato perso al follow up. Tutti i soggetti hanno completato lo studio senza SVP. Non eventi avversi.</p>	<p>La capacità di remineralizzazione e delle WSL era variabile tra i casi e i soggetti e dipendeva dalla storia, dall'eziologia (lesione cariosa, non cariosa o combinata) e dalla struttura (modello istologico) delle WSL. Le WSL cariose hanno mostrato il più alto potenziale di remineralizzazione</p>
---	--	--	--	---	---

CAPITOLO 6: DISCUSSIONE

Questa revisione sistematica si proponeva di raccogliere articoli relativi all'efficacia della gomma da masticare come veicolo di somministrazione di fluoro topico sulla superficie dello smalto dentale, favorendo la remineralizzazione dello smalto stesso e la prevenzione della malattia cariosa. Sono stati inclusi solo sette studi clinici. Uno studio randomizzato controllato (RCT) in situ in doppio cieco (Kitasako Y. et al., 2011) ha analizzato l'effetto di una gomma da masticare contenente fosforil oligosaccaridi di calcio (POs-Ca) e fluoruro sulla remineralizzazione della zona sotto superficiale dello smalto. I POsCa sono una forma di calcio idrosolubile e biodisponibile prodotta dall'idrolisi enzimatica dalla fecola di patate. Trentasei soggetti sani (età 20-31 anni), hanno indossato apparecchi rimovibili contenenti tre diversi inserti di smalto bovino con lesioni demineralizzate sotto superficiali. I soggetti hanno masticato per 14 giorni una delle tre gomme da masticare (placebo, Pos-Ca, Pos-Ca+F), tre volte al giorno, per 20 minuti. Dopo ogni periodo di trattamento gli inserti sono stati rimossi e

sottoposti a prove di laboratorio, è stato determinato il livello dei minerali mediante microradiografia trasversale (TMR), e i cristalli di idrossiapatite sono stati valutati mediante diffrazione di raggi X ad ampio angolo di radiazione di sincrotrone (WAXRD). Secondo tale studio, la masticazione delle gomme POs-Ca e POs-Ca+F ha comportato un recupero minerale significativamente superiore a quello della gomma placebo, e, in particolare, la masticazione delle gomme POs-Ca+F ha comportato un recupero di cristalliti che era significativamente più alto rispetto alle gomme POs-Ca e placebo, pur rimanendo simile la TMR per le due gomme POs-Ca e POs-Ca+F. La gomma da masticare POs-Ca+F sembrava quindi essere un veicolo efficace per l'integrazione di fluoro. Si considera che lo smalto bovino per alcuni aspetti è dissimile dallo smalto umano, può avere ad esempio una maggiore porosità, con potenziale possibilità di ottenere un tasso di demineralizzazione più rapido, anche se in questo studio veniva rilevata positivamente la minore variabilità dei campioni e quindi la possibilità di ottenere lesioni basali più standardizzate. Uno studio incrociato in doppio cieco giapponese (Suyama E. et al., 2011) ha valutato la remineralizzazione dello smalto dentale e l'acquisizione di resistenza agli acidi utilizzando gomme da masticare senza zucchero contenenti fluoro (FCG). Lo studio era un modello in doppio cieco, randomizzato e incrociato. Sono stati reclutati quarantacinque soggetti sani (23-55 anni), i quali hanno indossato apparecchi intraorali con smalto umano demineralizzato. I soggetti hanno masticato una gomma addizionata con fluoro e una gomma placebo per venti minuti, due volte al giorno, per quattro settimane. Dopo la fase di trattamento intraorale, i campioni di smalto sono stati nuovamente trattati con il tampone demineralizzante per il test di resistenza all'attacco acido. In seguito, i campioni sono stati analizzati con microradiografia a raggi X, sono stati raccolti campioni di saliva per la misurazione della concentrazione degli ioni fluoruro ed è stato inoltre misurato il contenuto di fluoro dello smalto remineralizzato. La concentrazione di fluoro nella saliva era risultata nettamente superiore alla concentrazione di fluoro salivare di base, e la concentrazione di fluoro nello smalto trattato con FCG era significativamente più alta rispetto alla saliva dei soggetti trattati con gomma placebo. Inoltre, il contenuto di fluoro nelle lesioni dello smalto remineralizzate dopo il trattamento con FCG era almeno il doppio rispetto ai controlli. I risultati in situ suggeriscono, in questo lavoro, che l'uso regolare di FCG è utile per prevenire

la carie dentale. Questo studio riporta la concentrazione di F nella saliva e nello smalto, sottolineandone correttamente la percentuale superiore alla concentrazione del *baseline*, e inoltre utilizza campioni di smalto umano, in un numero superiore di soggetti. Ancora in uno studio giapponese, un RCT in doppio cieco in situ, (Kitasako Y. et al., 2012) viene valutato l'effetto remineralizzante della gomma da masticare, come nel precedente studio, addizionata con POs-Ca, POs-Ca+F o placebo, questa volta testando la durezza superficiale con una tecnica di nanoindentazione, pur su un limitato campione di 15 soggetti sani (20-31 anni), anche qui utilizzando campioni di smalto bovino preparato con demineralizzazioni. Il test della nanodurezza ha suggerito che la gomma da masticare POs-Ca+F ha indotto un maggiore rinforzo alle lesioni superficiali remineralizzate, considerando però che il test di nanoindentazione è stato effettuato su soli cinque campioni, in quanto tecnicamente difficile da implementare per un gran numero di campioni. Viene inoltre valutato il contenuto minerale (mediante TMR), che risulta significativamente maggiore rispetto alle gomme placebo; e la mappatura degli ioni fluoruro (mediante spettrometria di massa di ioni secondari time-of-flight, TOF-SIMS) la quale rileva un'alta densità di fluoro all'interno dell'area remineralizzata da POs-Ca+F. Interessante notare che sia ioni calcio che ioni fluoruro sono rilasciati dalla gomma POs-Ca+F in forma biodisponibile senza intaccare i loro effetti reciproci. Un RCT svedese, (Thorild I. et al., 2012) implementato su ben 173 soggetti, ha utilizzato le gomme da masticare in un progetto madre bambino. Lo scopo era di comparare l'effetto di gomme addizionate di xilitolo, gomme addizionate di fluoro, sorbitolo e inferiori quantità di xilitolo, e gomme addizionate di clorexidina, xilitolo e sorbitolo. La ricerca è stata condotta su madri con elevata conta di streptococchi mutans (SM) salivari, con l'obiettivo di prevenire la carie dentale associata a *streptococcus mutans* nei figli. 204 figli di madri con bassa conta di *streptococcus mutans* salivari sono serviti come controlli. In questo caso osserviamo che le gomme da masticare al fluoro non sono somministrate direttamente ai bambini, ma indirettamente attraverso le madri, perdendo il potenziale beneficio del fluoro apportato in modalità topica, anche se è da sottolineare la maggiore durata dello studio (un anno) e il riesame della carie nei bambini dopo dieci anni. Al contrario di quanto osservato nei precedenti studi, questo non riporta differenze statisticamente significative tra i tre gruppi sperimentali, e presenta la limitazione

di non avere un gruppo di non intervento costituito da bambini ad alto rischio di acquisizione di SM dalle proprie madri. Inoltre, il progetto è stato eseguito in piccoli gruppi in una comunità a bassa incidenza di carie, che usufruiva di un sistema di cure odontoiatriche orientate alla prevenzione, in particolare con interventi di sigillature dei primi molari permanenti. Una revisione sistematica di studi clinici (Mickenautsch S. et al., 2012) ha valutato l'evidenza clinica e il rischio di bias per quanto riguarda l'effetto anticariogeno dello xilitolo comparato a quello del fluoro e ha assunto la gomma da masticare come forma principale di applicazione di fluoro o xilitolo. Lo xilitolo è un alcool zuccherino a cinque atomi di carbonio (poliolo), si ritiene che abbia le stesse proprietà dolcificanti del saccarosio e ha dimostrato di resistere alla fermentazione acida da parte dei microorganismi. Lo xilitolo è quindi considerato un dolcificante non acidogeno o ipoacidogeno. Nessuno degli studi clinici ammessi ha confrontato direttamente l'effetto netto dello xilitolo con quello di apporto topico del fluoro: tutti i gruppi delle prove erano esposti a qualche forma di fluoro. Il risultato suggerisce che l'aggiunta di xilitolo al regime di fluoruro esistente può essere utile nella prevenzione della carie potenziando l'effetto del fluoro; questo studio, in realtà, parte già dal presupposto che l'effetto anticarie del fluoro sia stato sufficientemente provato. Tuttavia, i risultati dei trial accettati sembrano essere limitati da rischi di bias di selezione, abbandono, rilevamento, pubblicazione e da un potenziale effetto confondente dall'accesso esterno del fluoro, il quale potrebbe aver confuso l'effetto anticariogeno dello xilitolo, e quindi tali risultati devono essere considerati con cautela. Un RCT in doppio cieco (Sugiura M., et al, 2016) recluta trentasette soggetti sani, utilizzando POs-Ca e fluoruro allo scopo di remineralizzare lesioni a macchia bianca dello smalto (WSL), valutate utilizzando i criteri ICDAS (*International Caries Detecting and Assessment System*) e la profondità del limite ottico (BD) mediante il sistema di tomografia a coerenza ottica (OCT), un sistema non invasivo e non distruttivo. L'esame visivo mediante ICDAS è stato codificato in questo modo: codice 0: superfici dentali sane nessuna evidenza di carie anche dopo asciugatura prolungata all'aria; codice 1: primo cambiamento visivo dello smalto, scolorimento od opacità ben visibile sulla superficie di WSL dopo una prolungata essiccazione all'aria, non visibile o appena visibile su una superficie bagnata; codice 2: cambiamento visivo distinto dello smalto, ben evidente in condizioni asciutte ma anche su superficie bagnata.

Si ritiene interessante e valido che lo studio si effettui su WSL naturali su smalto umano, e che la durata dello studio risulti essere di tre mesi, superiore rispetto a tre dei precedenti studi esaminati. Anche questo studio ritiene che la presenza del fluoruro sia in grado di accelerare e aumentare la remineralizzazione rispetto alla sola presenza di calcio o all' assenza di entrambi. Presenta però alcune criticità, in base alle tecniche di rilevazione utilizzate, cioè l'impossibilità di valutazione delle WSL più profonde (superiori a 300 μm) a causa della limitazione causata dalla strumentazione utilizzata per la valutazione, e auspica ulteriori studi per valutare le lesioni cariose più progredite che si trovano tipicamente nelle zone interprossimali. Un recente trial clinico non cieco giapponese (Kitasako Y. Et al. 2018), che si basa su un modello quasi-sperimentale, ha reclutato quarantadue soggetti con un punteggio ICDAS di almeno 1 o 2 e ha somministrato loro una gomma senza zucchero contenente calcio biodisponibile e fluoro per tre mesi, nella quantità di due lastre di gomma al giorno, da masticare per venti minuti. A differenza dei suoi due precedenti studi del 2011 e del 2012, dove per la ricerca è stato utilizzato smalto bovino, questa ricerca si è svolta sulle WSL di soggetti volontari, allo scopo di valutare la capacità di remineralizzazione di lesioni di diversi tipi, lesioni cariose, lesioni non cariose, e combinazioni dei due tipi di lesione. Considerato che ICDAS comprende solo 2 punteggi per valutare lo stato delle WSL, è stato utilizzato in aggiunta un sistema OCT *swept source* sperimentale (SS-OCT), il quale ha suggerito che l'aspetto dell'immagine OCT potrebbe classificare le WSL in tre tipi: tipo a coppa, tipo a strati e combinazione di entrambi i tipi di ciotola e di strato: sono state valutate le WSL in vivo ed è stato suggerito che le lesioni cariose mostravano forma a coppa, e le lesioni non cariose (difetti di sviluppo dello smalto, ecc.) mostravano la forma a strati. SS-OCT sembra quindi essere un adeguato strumento di supporto per le valutazioni ICDAS. Le risposte delle lesioni e dei soggetti al trattamento nel tempo hanno mostrato di essere altamente variabili: le WSL cariose e combinate hanno mostrato cambiamenti significativi tra il *baseline* a due mesi, mentre non si evidenziava alcuna differenza significativa tra il *baseline* a due o tre mesi nelle WSL non cariose. Considerando gli attuali risultati in vivo, si è ipotizzato che il grado di progresso della remineralizzazione possa differire in base all'origine, all'eziologia, alla storia e al livello di attività delle WSL. Questo studio sottolinea l'importanza della diagnosi clinica per le WSL prima di determinare il piano di

trattamento. Quattro studi (Kitasako Y. et al., 2011; Kitasako Y. et al., 2012; Sugiura M., et al., 2016; Kitasako Y. et al., 2018) riportano l'assenza di eventi avversi. Tre studi (Thorild I. et al., 2012; Suyama E. et al., 2011; Mickenautsch S. et al., 2012) non menzionano la presenza o meno di eventi avversi.

La gomma da masticare dovrebbe essere masticata per non più di 15-20 minuti per un massimo di due volte al giorno, oltre questi termini si possono verificare: dolore ai muscoli masticatori; danni all'articolazione temporo-mandibolare; abrasioni dentali; decementazione di protesi fisse; problematiche di acidità gastrica e reflusso (Clerici S., 2020).

CAPITOLO 7: CONCLUSIONI

Il risultato di questa revisione sistematica suggerisce che l'aggiunta del fluoro alla gomma da masticare senza zucchero può essere utile alla remineralizzazione dello smalto e alla prevenzione della carie, anche in considerazione dell'utilità della somministrazione topica del fluoro ormai largamente accettata in letteratura. Tuttavia, si rendono necessari futuri studi randomizzati controllati di alta qualità per fornire evidenze conclusive sull'argomento.

BIBLIOGRAFIA

Accademia della Crusca, <https://accademiadellacrusca.it/it/consulenza/il-chewing-gum-un-nome-che-cambia-da-bocca-a-bocca/912>

Agnello M, Cen L, Tran NC, Shi W., McLean JS, He X, *Arginine Improves pH Homeostasis via Metabolism and Microbiome Modulation*. J Dent Res. 2017 Jul;96(8):924-930. doi: 10.1177/0022034517707512. Epub 2017 May 9. PMID: 28486080; PMCID: PMC5502959.

Al-Ansari A, Nazir MA, *Association of body mass index and gross national income with caries experience in children in 117 countries*. Acta Odontologica Scandinavica, 2019 Dec, 1-6. doi: 10.1080/00016357.2019.1704054

Amodeo A, Duvia G, Buccarella L, Butti AC, Re D, *Prevenzione nel paziente ortodontico*, Il Dentista Moderno, 2015 <https://www.ildentistamoderno.com/prevenzione-nel-paziente-ortodontico/>

Aoun A, Darwiche F, Al Hayek S, Doumit J, *The Fluoride Debate: The Pros and Cons of Fluoridation*. Prev Nutr Food Sci. 2018 Sep;23(3):171-180. doi: 10.3746/pnf.2018.23.3.171. Epub 2018 Sep 30. PMID: 30386744; PMCID: PMC6195894.

Baik A, Alamoudi N, El-Housseiny A, Altuwirgi A, *Fluoride Varnishes for Preventing Occlusal Dental Caries: A Review*, Dentistry Journal,64,2021 Giu 3;9(6):64. doi: 10.3390/dj9060064. PMID: 34204978; PMCID: PMC8229232

Balzano M, 2022, <https://www.chimicamo.org/chimica/gomma-da-masticare/>

Bandekar S, Patil S, Dudulwar D, Moogi PP, Ghosh S, Kshirsagar S, *Remineralization potential of fluoride, amorphous calcium phosphate-casein phosphopeptide, and combination of hydroxylapatite and fluoride on enamel lesions: An in vitro comparative evaluation*. J Conserv Dent. 2019 May-Jun;22(3):305-309. doi: 10.4103/JCD.JCD_13_19. PMID: 31367119; PMCID: PMC6632629.

Bridge G, Martel AS, Lomazzi M, *Silver Diamine Fluoride: Transforming Community Dental Caries Program*. Int Dent J. 2021 Dec;71(6):458-461. doi: 10.1016/j.identj.2020.12.017. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33653594.

Brito Marques R, Castelo Branco Lima C, Lua Vieira de Abreu Costa M, de Deus Moura de Lima M, de Fatima Almeida de Deus Moura, Pereira Machado Tabchoury C, Silva de Moura M, *Fluoridated water impact on tooth decay and fluorosis in 17–20-year-olds exposed to fluoride toothpaste*, J Public Health Dent. 2021 Aug 5. doi: 10.1111/jphd.12472. Epub ahead of print. PMID: 34350986.

Chou R, Pappas M, Dana T, Selph S, Hart E, Fu RF, Schwarz E, *Screening and interventions to prevent dental caries in children younger than age five years: a systematic review for the U.S. Preventive service task force.* JAMA. 2021 Dec 7;326(21):2179-2192. doi: 10.1001/jama.2021.15658. PMID: 34874413.

Clark M B, Keels MA, Slayton RL, Braun PA, Fisher-Owens SA, Huff QA, Karp JM, Tate AR, Unkel JH, Krol D, *Fluoride Use in Caries Prevention in the Primary Care Setting,* American Academy of Pediatrics, 2020 Dec; 146(6): e2020034637. doi: 10.1542/peds.2020-034637. PMID: 33257404.

Clerici S, <https://www.bddstudiodentistico.it/2020/03/03/gomma-da-masticare-miti-e-realta/>

Cochrane NJ, Shen P, Yuan Y, Reynolds EC, *Ion release from calcium and fluoride containing dental varnishes.* Aust Dent J. 2014 Mar;59(1):100-5. doi: 10.1111/adj.12144. Epub 2014 Feb 4. PMID: 24494654.

Cortesi Ardizzone V, Abbinante A, *Igienista Orale,* Milano, Ed. Edra, 2017.pp 127, 131.

Cury JA, Ricomini-Filho AP, Perencin Berti FLP, Tabchoury CP, *Systemic effect (Risks) of Water Fluoridation,* Brazilian Dental Journal, 2019 Oct 7;30(5):421-428. doi: 10.1590/0103-6440201903124. PMID: 31596325.

D' Andrea G, *Funzioni della saliva e molecole correlate. Una revisione bibliografica,* Rivista Italiana Igiene Dentale, 2022 mar-apr; 18(2) p.69

Dhillon SN, Deshpande AN, Macwan C, Patel KS, Shah YS, Jain AA, *Comparative Evaluation of Microhardness and Enamel Solubility of Treated Surface Enamel with Resin Infiltrant, Fluoride Varnish, and Casein Phosphopeptide-amorphous Calcium Phosphate: An In Vitro Study.* Int J Clin Pediatr Dent. 2020;13(Suppl 1): S14-S25. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1833. PMID: 34434009; PMCID: PMC8359880.

Farooq I, Bugshan A, *The role of salivary contents and modern technologies in the remineralization of dental enamel: a narrative review.* F1000Res. 2020 Mar 9; 9:171. doi: 10.12688/f1000research.22499.3. PMID: 32201577; PMCID: PMC7076334.

Ferro R, Besostri A, *La carie dei bambini. Quante, quali e come saranno curate nei prossimi anni,* Como, Griffin, 2011

Fonzi L, *Anatomia funzionale e clinica dello splancnocranio,* Milano, Edi-Ermes Ed., 2003, pp194-196.

Gherlone E et al, *Raccomandazioni cliniche in odontostomatologia,* Ministero della salute, 2017.

Goldenfum GM, Silva NC, Almeida IDA, Neves M, Silva BE, Jardim JJ, Rodrigues JA, *Efficacy of 1.23% acidulated phosphate fluoride gel on non-cavitated enamel lesions: a randomized clinical trial*. Braz Oral Res. 2021 Apr 26;35: e038. doi: 10.1590/1807-3107bor-2021.vol35.0038. PMID: 33909860.

Gomez J, *Detection and diagnosis of the early caries lesion*. BMC Oral Health. 2015;15 Suppl 1(Suppl 1): S3. doi: 10.1186/1472-6831-15-S1-S3. Epub 2015 Sep 15. PMID: 26392124; PMCID: PMC4580848.

Hujoel PP, Hujoel MLA, Kotsakis GA, Personal oral hygiene and dental caries: *A systematic review of randomised controlled trials*. Gerodontology. 2018 Dec;35(4):282-289. doi: 10.1111/ger.12331. Epub 2018 May 15. PMID: 29766564.

Hyrup B, Andersen C, Andreasen LV, Tandrup B, Christensen T, *The MediChew technology platform*. Expert Opin Drug Deliv. 2005 Sep;2(5):927-33. doi: 10.1517/17425247.2.5.927. PMID: 16296787.

ISS, [https://www.epicentro.iss.it/cavo_orale/epidemiologia], 2022.

Jabin Z, Vishnupriya V, Agarwal N, Nasim I, Jain M, Sharma A, *Effect of 38% silver diamine fluoride on control of dental caries in primary dentition: A Systematic review*. J Family Med Prim Care. 2020 Mar 26;9(3):1302-1307. doi: 10.4103/jfmpe.jfmpe_1017_19. PMID: 32509608; PMCID: PMC7266185.

Johannsen A, Emilson CG, Johannsen G, Konradsson K, Lingström P, Ramberg P, *Effects of stabilized stannous fluoride dentifrice on dental calculus, dental plaque, gingivitis, halitosis and stain: A systematic review*. Heliyon. 2019 Dec 9;5(12): e02850. doi: 10.1016/j.heliyon. 2019.e02850. PMID: 31872105; PMCID: PMC6909063.

Julien S, *Prophylaxis of caries with fluoride for children under five years*, BMC Pediatr. 2021 Sep 8;21(Suppl 1):351. doi: 10.1186/s12887-021-02702-3. PMID: 34496756; PMCID: PMC8424787.

Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabé E, Fleming TD, Reynolds AE, Vos T, Murray CJL, Marcenes W; GBD 2015 Oral Health Collaborators, Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990-2015: *A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors*. J Dent Res. 2017 Apr;96(4):380-387. doi: 10.1177/0022034517693566. PMID: 28792274; PMCID: PMC5912207.

Kitasako Y, Sadr A, Hamba H, Ikeda M, Tagami J, *Gum containing calcium fluoride reinforces enamel subsurface lesions in situ*. J Dent Res. 2012 Apr;91(4):370-5. doi: 10.1177/0022034512439716. Epub 2012 Feb 15. PMID: 22337700.

Kitasako Y, Sadr A, Shimada Y, Ikeda M, Sumi Y, Tagami J, *Remineralization capacity of carious and non-carious white spot lesions: clinical evaluation using ICDAS and SS-OCT*. Clin Oral Investig. 2019 Feb;23(2):863-872. doi: 10.1007/s00784-018-2503-1. Epub 2018 Jun 8. PMID: 29948272. Sci-hub

Kitasako Y, Tanaka M, Sadr A, Hamba H, Ikeda M, Tagami J, *Effects of a chewing gum containing phosphoryl oligosaccharides of calcium (POs-Ca) and fluoride on remineralization and crystallization of enamel subsurface lesions in situ*. J Dent. 2011 Nov;39(11):771-9. doi: 10.1016/j.jdent.2011.08.009. Epub 2011 Aug 19. PMID: 21875640.

Koberová Ivančáková R, Radochová V, Kováčsová F, Merglová V, *Exogenous Intake of Fluorides in Caries Prevention: Benefits and Risks*, Acta Medica (Hradec Kralove) 2021;64(2):71-76. doi: 10.14712/18059694.2021.13. PMID: 34331425

Lamy E, Capela-Silva F, Tvarijonaviciute A, *Research on Saliva Secretion and Composition*. Biomed Res Int. 2018 Jun 26; 2018:7406312. doi: 10.1155/2018/7406312. PMID: 30046604; PMCID: PMC6038691.

Lucioli F, 2022, <https://www.treccani.it/90anni/parole/1932-gomma-americana.html>

Mabangkhu S, Duangthip D, Chu CH, Phonghanyudh A, Jirattanasopha V, *A randomized clinical trial to arrest dentin caries in young children using silver diamine fluoride*. J Dent. 2020 Aug; 99:103375. doi: 10.1016/j.jdent.2020.103375. Epub 2020 May 16. PMID: 32428523.

Machiulskiene V, Campus G, Carvalho JC, Dige I, Ekstrand KR, Jablonski-Momeni A, Maltz M, Manton DJ, Martignon S, Martinez-Mier EA, Pitts NB, Schulte AG, Splieth CH, Tenuta LMA, Ferreira Zandona A, Nyvad B, *Terminology of Dental Caries and Dental Caries Management: Consensus Report of a Workshop Organized by ORCA and Cariology Research Group of IADR*. Caries Res. 2020;54(1):7-14. doi: 10.1159/000503309. Epub 2019 Oct 7. PMID: 31590168.

Manning RH, Edgar WM, *Salivary stimulation by chewing gum and its role in the remineralization of caries-like lesions in human enamel in situ*. J Clin Dent. 1992;3(3):71-4. PMID: 1449614.

Marcenes W, Kassebaum NJ, Bernabé E., Flaxman A., Naghavi M, Lopez A, Murray CJ, *Global burden of oral conditions in 1990-2010: a systematic analysis*. J Dent Res. 2013 Jul;92(7):592-7. doi: 10.1177/0022034513490168. Epub 2013 May 29. PMID: 23720570; PMCID: PMC4484374.

Marinho VCC, Worthington HV, Walsh T, Clarkson JE, *Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents*, Cochrane Database Syst

Rev. 2013 Jul 11;(7):CD002279. doi: 10.1002/14651858.CD002279.pub2. PMID: 23846772.

Mickenautsch S, Yengopal V, *Anticariogenic effect of xylitol versus fluoride - a quantitative systematic review of clinical trials*. Int Dent J. 2012 Feb;62(1):6-20. doi: 10.1111/j.1875-595X.2011.00086. x. PMID: 22251032. Sci-hub.

Ministero della Salute
<https://www.salute.gov.it/portale/temi/documenti/acquepotabili/parametri/FLUORURO.pdf>

Mohd Said SN, Ekambaram M, Yiu CK, *Effect of different fluoride varnishes on remineralization of artificial enamel carious lesions*. Int J Paediatr Dent. 2017 May;27(3):163-173. doi: 10.1111/ipd.12243. Epub 2016 Jun 27. PMID: 27348852.

Monesi V et al, *Istologia*, Padova, Piccin Ed., 2018, pp 512-515.

National Oral Health Promotion Clearing House. *Oral health messages for the Australian public*. Findings of a national consensus workshop. Aust Dent J. 2011 Sep;56(3):331-5. doi: 10.1111/j.1834-7819.2011.01339. x. Epub 2011 Jul 18. PMID: 21884152.

Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström J, *Salivary secretion in health and disease*. J Oral Rehabil. 2018 Sep;45(9):730-746. doi: 10.1111/joor.12664. Epub 2018 Jun 25. PMID: 29878444.

Petrini C, *La fluorazione delle acque in Italia*, Centro Nazionale di Epidemiologia Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità
https://www.epicentro.iss.it/cavo_orale/nota#:~:text=L'unico%20riferimento%20normativo%20per,a%20quanto%20indicato%20nella%20Direttiva.

Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, Ekstrand K, Weintraub JA, Ramos-Gomez F, Tagami J, Twetman S, Tsakos G, Ismail A, *Dental caries*. Nat Rev Dis Primers. 2017 May 25; 3:17030. doi: 10.1038/nrdp.2017.30. PMID: 28540937.

Polimeni A, Cagetti MG, Cappello G, Carnevale G, Corsello G, De Logu P, Docimo R, Galeone D, Majorana A, Menzano MT, Ottolenghi L, Pizzi S, Prada G, Renzo G, Vienna A, Ziliardi S, *Indicazioni per la promozione della salute orale nelle scuole secondarie*, Ministero della Salute, 2014 Dec.

Qiao L, Liu X, He Y, Zhang J, Huang H, Bian W, Chilufya MM, Zhao Y, Han J, *Progress of Signaling Pathways, Stress Pathways and Epigenetics in the Pathogenesis of Skeletal Fluorosis*, Int J Mol Sci. 2021 Nov 3;22(21):11932. doi: 10.3390/ijms222111932. PMID: 34769367; PMCID: PMC8584317.

Reddy D, Selvan A, Paul ST, Azher U, *Antimicrobial Efficacy of Commercially Available Low-fluoride and Fluoride-free Dentifrices for Children*, Int J Clin

Pediatr Dent. 2021 Mar-Apr;14(2):183-186. doi: 10.5005/jp-journals-10005-1915. PMID: 34413588; PMCID: PMC8343664.

Regelson S, Dehghan M, Tantbirojn D, Almoazen H, *Evaluation of fluoride levels in commercially available tea in the United States*, Gen Dent. 2021 Jan-Feb;69(1):17-20. PMID: 33350950.

Rošin-Grget K, Peroš K, Sutej I, Bašić K, *The cariostatic mechanisms of fluoride*. Acta Med Acad. 2013 Nov;42(2):179-88. doi: 10.5644/ama2006-124.85. PMID: 24308397.

Sardana D, Zhang J, Ekambaram M, Yang Y, McGrath CP, Yiu CKY, *Effectiveness of professional fluorides against enamel white spot lesions during fixed orthodontic treatment: A systematic review and meta-analysis*. J Dent. 2019 Mar; 82:1-10. doi: 10.1016/j.jdent.2018.12.006. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30579859.

Seifo N, Cassie H, Radford JR, Innes NP, *Silver diamine fluoride for managing carious lesions: an umbrella review*, BMC Oral Health. 2019 Jul;19(1):145. doi: 10.1186/s12903-019-0830-5. PMID: 31299955; PMCID: PMC6626340.

Setti R, Redazione Consulenza Linguistica Accademia della Crusca, 3 ott 2014

Silvestri A, Fusco E, *Sostituti vegani del latte materno e aumentata incidenza delle patologie dentogengivali*, Rivista Italiana Igiene Dentale, 2021 mar-apr, pp 61-62

Slayton RL, Urquhart O, Araujo MWB, Fontana M, Guzmán-Armstrong S, Nascimento MM, Nový BB, Tinanoff N, Weyant RJ, Wolff MS, Young DA, Zero DT, Tampi MP, Pilcher L, Banfield L, Carrasco-Labra A, *Evidence-based clinical practice guideline on nonrestorative treatments for carious lesions: A report from the American Dental Association*. J Am Dent Assoc. 2018 Oct;149(10):837-849.e19. doi: 10.1016/j.adaj.2018.07.002. PMID: 30261951.

Spoto G. et al., *Materiali e tecnologie odontostomatologiche*, Varese, Variedue Ed., 2011, p 25.

Srivastava S, Flora SJS, et al, *Fluoride in Drinking Water and Skeletal Fluorosis: A Review*, Current Environmental Health Reports, volume 7, p.140–146, 2020 Mar. Scihub doi: 10.1007/s40572-020-00270-9.

Sugiura M, Kitasako Y, Sadr A, Shimada Y, Sumi Y, Tagami J, *White spot lesion remineralization by sugar-free chewing gum containing bio-available calcium and fluoride: A double-blind randomized controlled trial*. J Dent. 2016 Nov; 54:86-91. doi: 10.1016/j.jdent.2016.09.003. Epub 2016 Sep 14. PMID: 27639827.

Suyama E, Tamura T, Ozawa T, Suzuki A, Iijima Y, Saito T, *Remineralization and acid resistance of enamel lesions after chewing gum containing fluoride*

extracted from green tea. Aust Dent J. 2011 Dec;56(4):394-400. doi: 10.1111/j.1834-7819.2011.01359.x. Epub 2011 Oct 3. PMID: 22126349.

Takahashi R, Ota E, Hoshi K, Naito T, Toyoshima Y, Yuasa H, Mori R, Nango E, *Fluoride supplementation (with tablets, drops, lozenges or chewing gum) in pregnant women for preventing dental caries in the primary teeth of their children.* Cochrane Database Syst Rev. 2017 Oct 23;10(10):CD011850. doi: 10.1002/14651858.CD011850.pub2. PMID: 29059464; PMCID: PMC6485723.

Talwar M, Borzabadi-Farahani A, Lynch E, Borsboom P, Ruben J, *Remineralization of Demineralized Enamel and Dentine Using 3 Dentifrices-An InVitro Study.* Dent J (Basel). 2019 Sep 2;7(3):91. doi: 10.3390/dj7030091. PMID: 31480726; PMCID: PMC6784461.

Thorild I, Lindau B, Twetman S, *Long-term effect of maternal xylitol exposure on their children's caries prevalence.* Eur Arch Paediatr Dent. 2012 Dec;13(6):305-7. doi: 10.1007/BF03320831. PMID: 23235130.

Toors FA, *Chewing gum et santé dentaire. Revue de littérature [Chewing gum and dental health. Literature review].* Rev Belge Med Dent (1984). 1992;47(3):67-92. French. PMID: 1305985.

Toumba KJ, Twetman S, Splieth C, Parnell C, van Loveren C, Lygidakis NA, *Guidelines on the use of fluoride for caries prevention in children: an updated EAPD policy document.* Eur Arch Paediatr Dent. 2019 Dec;20(6):507-516. doi: 10.1007/s40368-019-00464-2. Epub 2019 Nov 8. PMID: 31631242.

Tubert-Jeannin S, Auclair C, Amsallem E, Tramini P, Gerbaud L, Ruffieux C, Schulte AG, Koch MJ, Rège-Walther M, Ismail A. *Fluoride supplements (tablets, drops, lozenges or chewing gums) for preventing dental caries in children.* Cochrane Database Syst Rev. 2011 Dec 7;2011(12):CD007592. doi: 10.1002/14651858.CD007592.pub2. PMID: 22161414; PMCID: PMC6876544.

Urquhart O, Tampi MP, Pilcher L, Slayton RL, Araujo MWB, Fontana M, Guzmán-Armstrong S, Nascimento MM, Nový BB, Tinanoff N, Weyant RJ, Wolff MS, Young DA, Zero DT, Brignardello-Petersen R, Banfield L, Parikh A, Joshi G, Carrasco-Labra A, *Nonrestorative Treatments for Caries: Systematic Review and Network Meta-analysis.* J Dent Res. 2019 Jan;98(1):14-26. doi: 10.1177/0022034518800014. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30290130; PMCID: PMC6304695.

Villa R, *Fluoro, in alcune zone vulcaniche italiane i supplementi non sono raccomandati,* Corriere della Sera, Salute, Pediatria, 2013.

Walsh T, Worthington HV, Glenny AM, Marinho VC, Jeroncio A, *Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries.* Cochrane Database Syst Rev. 2019 Mar 4;3(3):CD007868. doi: 10.1002/14651858.CD007868.pub3. PMID: 30829399; PMCID: PMC6398117.

Wilkins EM, Wyche CJ, Boyd LD, *La pratica clinica dell'igienista dentale*, Padova, Ed. Piccin, 2020, pp276, p 446, 448.

Wong MC, Clarkson J, Glenny AM, Lo EC, Marinho VC, Tsang BW, Walsh T, Worthington HV, *Cochrane reviews on the benefits/risks of fluoride toothpastes*. J Dent Res. 2011 May;90(5):573-9. doi: 10.1177/0022034510393346. Epub 2011 Jan 19. PMID: 21248357.

Yon MJY, Gao SS, Chen KJ, Duangthip D, Lo ECM, Chu CH, *Medical Model in Caries Management*. Dent J (Basel). 2019 Apr 1;7(2):37. doi: 10.3390/dj7020037. PMID: 30939816; PMCID: PMC6631812.