

ALTERAZIONI A CARICO DELLA BOCCA

Gli effetti dei farmaci sulla regione oro-facciale possono essere diretti, talora indiretti con meccanismi alla base non sempre chiari.

Posso essere divisi in:

- ❖ **Xerostomia**
- ❖ **Ptialismo**
- ❖ **Alterazioni del gusto**
- ❖ **Ingrossamento ghiandole salivari**
- ❖ **Reazioni ipersensibilità**
- ❖ **Ulcerazioni**
- ❖ **Iperplasia gengivale**
- ❖ **Colorazione denti e mucose**
- ❖ **Infezioni orali**
- ❖ **Neuropatie**

XEROSTOMIA

Le ghiandole salivari sono sotto il controllo del sistema nervoso vegetativo e soprattutto **del parasimpatico**, la cui stimolazione determina secrezione di una *saliva fluida e piuttosto acquosa (recettori muscarinici)*; la stimolazione **simpatica** porta alla secrezione di una *saliva molto densa* perché ricca di **mucina**. Recettori di tipo $\alpha 1$ sono implicati nella secrezione di acqua e ioni potassio, recettori di tipo β nella secrezione di amilasi.

La xerostomia è stata definita "un sintomo che agisce come una malattia": La saliva infatti ha un ruolo cruciale nel mantenimento delle funzioni orali; così una diminuzione della secrezione di saliva può alterare la sensazione di benessere, causando stomatiti, bruciore e dolore locali, deterioramento del senso del gusto e della capacità di parlare, masticare o deglutire.

La mancanza di saliva è anche associata ad un aumentato rischio di sviluppare varie malattie dentali e orali, come carie e candidosi.

I sintomi di bocca secca comparirebbero quando il flusso salivare è ridotto del 50% rispetto al valore originale "normale". Vi sono comunque ampie variazioni da individuo a individuo. Mediamente la velocità del flusso normale è di 0,3 - 0,4 ml/min per la saliva a riposo e di 1 -2 ml per la saliva stimolata dalla masticazione.

In genere le donne sembrano più soggette alla **xerostomia** rispetto agli uomini, così come gli anziani. Oltre che a seguito dell'età, la xerostomia nell'anziano è comunemente associata all'uso di medicinali. Inoltre situazioni di stress possono spesso accompagnare il “fastidio della bocca asciutta”. Sindromi patologiche come 'insufficienza renale avanzata ed il diabete insipido” sono frequentemente associate a xerostomia.

La xerostomia è frequente anche nei soggetti con cancro alla bocca trattati con radioterapia esterna.

La xerostomia (secchezza della bocca) (da xeròs secco e stoma bocca) può essere causata da molti farmaci; è stato calcolato che più di 600 farmaci di uso comune possono causare secchezza della bocca associata o meno a ridotta funzionalità delle ghiandole salivari. Ai dosaggi normalmente utilizzati la maggior parte dei farmaci non danneggia la struttura delle ghiandole salivari e così, quando il trattamento viene sospeso, il disturbo scompare.

Talora il solo possibile intervento sarebbe quello di sospendere il farmaco, ma ben raramente questo si verifica.

XEROSTOMIA

Farmaci che possono dare xerostomia sono generalmente:

- * quelli che possiedono un'attività anticolinergica che può verificarsi a vari livelli**
- * farmaci che hanno attività diverse ma possiedono anche una componente antimuscarinica**
- farmaci che possono indurre disidratazione (diuretici e Sali di litio)**

Si tratta quindi di un effetto indesiderato di tipo A (atteso), dose dipendente e reversibile con la sospensione del trattamento.

Farmaci ad attività anticolinergica

* FARMACI CHE AGISCONO A LIVELLO DEI GANGLI PARASIMPATICI E SIMPATICI.

A questo livello la trasmissione è sempre da parte di acetilcolinica. Sono rappresentati dai farmaci antiipertensivi (pentametonio, esametonio, pentolinium, pempidina, ecc) ormai largamente superati e sostituiti con farmaci più selettivi.

* FARMACI CHE AGISCONO A LIVELLO DELLA GIUNZIONE PARASIMPATICA CON L' EFFETTORE

Questa è la più comune via per la quale i farmaci possono dare xerostomia. Comprendono alcaloidi naturali come *Atropina* e *scopolamina* e *farmaci atropino-simili semisintetici* (omatropina ecc) o *sintetici* che vengono usati come antispastici a livello gastrointestinale e genitourinario (**Buscopan, Antispasmina colica**) o in alcuni casi di dissenteria lieve che accompagna condizioni irritative dei più bassi tratti dell'intestino. *Proprio per questo effetto di ridurre la salivazione tali composti possono essere usati anche nell'ipersalivazione che accompagna il parkinsonismo.*

* FARMACI CHE PRESENTANO PROPRIETÀ ANTIMUSCARINICHE COLLATERALI

- *Antidepressivi triciclici* (Imipramina o Tofranil@ - Amitriptilina o Laroxyl@ Trimipramina o Surmontil@ - Maprotilina o Ludiomil@ e in misura minore il Trazodone o Trittico@) **hanno degli effetti anticolinergici, a dosi terapeutiche, per i quali producono secchezza delle fauci.** Con questi farmaci la xerostomia è **molto frequente**, (specialmente negli anziani). In realtà le azioni degli antidepressivi triciclici sono molto complesse, essi danno:

➤effetti anticolinergici cui sono dovuti la secchezza delle fauci, l'offuscamento della visione (da alterato potere di accomodazione), la stipsi e la ritenzione urinaria (da diminuzione del tono e della contrazione della muscolatura intestinale e degli ureteri e della vescica) ed in parte la tachicardia da blocco dell'effetto cardio inibitore del vago

➤effetti di inibizione del reuptake di noradrenalina da cui potenziamento delle amine biogene (NA-serotonina-dopamina) e conseguente potenziamento a livello del SNC e periferico (da cui anche tachicardia)

➤blocco dei recettori α 1 postsinaptici con ipotensione ortostatica

**Antidepressivi inibitori selettivi del reuptake della serotonina*

fluoxetina (10% dei casi), paroxetina (18%), sertralina (15%) e trazodone (15-30%). Questi farmaci hanno infatti una minore componente anticolinergica.

Il bupropione provoca reazione avversa nel 28% dei casi.

**Farmaci antiparkinson*

Triesifenidile (Artane), prociclidina (Kemadrin), Biperidene (Akineton). Sono tutti farmaci antagonisti muscarinici che permettono di migliorare i tremori, la rigidità e la bradicinesia (lentezza nei movimenti) tipici del morbo di Parkinson; inoltre possono bloccare **l'eccessiva scialorrea che rappresenta un sintomo secondario di tale forma morbosa**

**Farmaci antiistaminici*

Molti degli antagonisti H1 tendono ad inibire le risposte all'acetilcolina mediate dai recettori muscarinici. In alcuni di questi farmaci le azioni antimuscariniche o atropino-simili sono tanto intense da manifestarsi nell'uso clinico quali effetti collaterali.

E' il caso particolarmente della **prometazina (Fargan) che è una fenotiazina, ma più o meno i vari antiistaminici danno secchezza della bocca, della gola, e delle vie respiratorie tanto **da indurre tosse** (soprattutto con anti-H1 della prima generazione, meno con quelli della seconda generazione tipo loratadina o Clarityn@); oltre ad altri effetti a carico dell'apparato gastro intestinale dovuti all'azione atropino-simile ed alla sedazione.**

* Farmaci antiaritmici

soprattutto la chinidina, la procainamide e la disopiramide (Ritmodan®) che sono particolarmente dotate di attività anticolinergica. Meno frequente, ma significativa la xerostomia con amiodarone e diltiazem (1-3% di casi)

*Farmaci antipsicotici fenotiazinici e butirrofenonici

molti di essi possiedono deboli ma avvertibili effetti di blocco colinergico. Da questo punto di vista la fenotiazina più potente è la tioridazina (Melleril) mentre la clorpromazina (Largactil) ha un'attività **antimuscarinica intermedia**. E' appunto a questo tipo di attività che si deve la secchezza della bocca, la diminuzione della sudorazione, la stipsi e la diminuzione della secrezione e motilità intestinale. **La xerostomia può essere così spiccata da produrre fissurazione delle labbra e degli angoli della bocca.**

Il rischio di incorrere in questi fenomeni è aumentato dalla concomitante somministrazione di farmaci anti-parkinson di tipo anticolinergico, che usualmente vengono dati per combattere gli effetti extrapiramidali conseguenti all'assunzione dei neurolettici.

***FARMACI ANTIADRENERGICI: CLONIDINA E ALFA-METIL-DOPA**

Farmaci antiipertensivi ad azione sia centrale (agonista dei recettori α_2 postsinaptici del neurone inibitore con conseguente riduzione delle scariche simpatiche), sia periferica (agonista dei recettori α_2 presinaptici e quindi impedito ulteriore rilascio di Noradrenalina).

La secchezza delle fauci e la sedazione sono gli effetti collaterali più marcati della **clonidina** e possono verificarsi anche nel **40-54%** dei pazienti; in genere la prosecuzione della terapia porta ad una attenuazione o alla scomparsa di questi effetti dopo 2-4 settimane, **tuttavia circa il 10% dei pazienti è costretto ad interrompere questo trattamento per il perdurare degli effetti collaterali.**

La secchezza delle fauci è accompagnata spesso da anoressia, ingrossamento della parotide, secchezza della congiuntiva e della mucosa nasale.

****FARMACI ANTIADRENERGICI: CLONIDINA E ALFA-METIL-DOPA (continua)***

La riduzione della salivazione dipende dalla sua attività agonistica per i recettori adrenergici α_2 . In particolare in periferia la stimolazione di recettori α_2 presinaptici eterotropici provoca un'inibizione della trasmissione colinergica.

L'incidenza degli effetti collaterali è legata alla dose ed è minore nella somministrazione transdermica, dal momento che l'efficacia anti-ipertensiva può essere raggiunta ugualmente, evitando però i picchi di concentrazione dopo somministrazione orale.

ACE INIBITORI*. E' stata riportata xerostomia per diversi inibitori dell'enzima di conversione, compresi captopril, enalapril e lisinopril (8% di casi**). Motivo non riportato

* *FARMACI CHE INDUCONO DISIDRATAZIONE*

o **ANTIMANIACALI** (Sali di litio). La xerostomia si verifica nel **30-50%** dei pazienti a causa della poliuria indotta dallo ione litio

o **DIURETICI**. Xerostomia è stata riportata con le tiazidi, la furosemide ed il mannitolo ed è ascrivibile a disidratazione

* *FARMACI ANTI-DIARROICI*. Il difenossilato e la loperamide possono provocare xerostomia, che è ulteriormente aggravata dall'associazione eventuale con antimuscarinici.

* *FARMACI ANSIOLITICI*. Varie benzodiazepine, tra cui il triazolam, possono causare xerostomia

**RETINOIDI*. L'isotretinoina ha un effetto essiccante a livello mucocutaneo e la xerostomia è frequente

* *FANS*. Ibuprofene, naprossene, piroxicam

PTIALISMO

La secrezione salivare può essere aumentata dai farmaci che esercitano un effetto colinergico sia diretto sui recettori (pilocarpina e betanecolo o Urecolina^R) sia indiretto, agendo come **INIBITORI DELLA ACETILCOLINESTERASI** (neostigmina).

Questi ultimi vengono usati anche per uso sistemico, non solo come colliri per il glaucoma (danno miosi con diminuzione della pressione endoculare), ma anche per via orale o parenterale in caso di atonia della muscolatura liscia gastrointestinale (ileo paralitico) e vescicale, in caso di miastenia grave e per superare il blocco neuromuscolare da curari competitivi.

La secrezione salivare tende ad essere aumentata anche con sali di mercurio e bromuri, tutti farmaci che ormai sono praticamente obsoleti.

PTIALISMO

- Talora la produzione della saliva può essere così abbondante da creare problemi nella parola.
- Un certo numero di sostanze chiamate comunemente <amari> stimolano le papille gustative della lingua determinando in via riflessa la secrezione di saliva e vengono comunemente assunte prima dei pasti per stimolare l'appetito.
- (semplici amari come stricnina, tintura di chinino, estratti di genziana oppure amari aromatici quali tintura di arancio amaro o di limone).

ALTERAZIONI DEL SENSO DEL GUSTO

Le alterazioni del gusto, indotte da farmaci, rappresentano un dato misconosciuto di farmacovigilanza e certamente non così importante come molti altri effetti collaterali.

Poiché numerosi stati patologici possono alterare la funzione gustativa, la diagnosi delle alterazioni gustative di origine medicamentosa è difficile da stabilire e si basa su una sequenza temporale rispetto alla assunzione del farmaco e sulla reversibilità a seguito della sospensione.

I farmaci possono alterare la funzione gustativa sia nella componente qualitativa che in quella quantitativa:

Alterazioni qualitative possono essere di tre tipi:

- DISGEUSIA Quando si ha una distorsione della percezione gustativa.

Questa distorsione viene detta:

PARAGEUSIA quando si verifica durante l'assunzione di cibo o di bevande e

FANTAGEUSIA quando si verifica (in maniera costante od intermittente) in assenza dello stimolo gustativo. Se intermittente, si può osservare un aumento dei sintomi durante l'alimentazione.

- ETEROGEUSIA Quando il gusto, pur non risultando spiacevole, può essere inatteso e non usuale, ad esempio una sostanza zuccherina che viene percepita come salata.

- CACOGEUSIA quando il gusto viene percepito come pessimo

Alterazioni quantitative

- AGEUSIA quando la sensazione del gusto sparisce completamente
- IPOGEUSIA quando la sensazione del gusto è diminuita
- IPERGEUSIA quando la sensazione del gusto è aumentata

Varie categorie di farmaci possono portare ad alterazioni del gusto

Farmaci dell'apparato cardiovascolare

-ACE INIBITORI: CAPTOPRIL è uno dei principali farmaci che provocano alterazioni gustative. In particolare si parla di ageusie, ma anche di ipogeusie, di disgeusie (sia parageusie sia fantageusie). L'effetto è particolarmente marcato nelle donne. E' legato alla dose e con dosi superiori ai **50 mg al giorno** ha un'incidenza attorno al **3%** dei casi. Può essere transitoria e scomparire nelle settimane seguenti, pur continuando la **terapia**. Tale disturbo può portare a dimagrimento ed anche a alterazione della funzione renale conseguente alla diminuita assunzione di liquidi. *I sintomi scompaiono in genere dopo 0-14 giorni dalla cessazione, (ma si sono verificati casi in cui sono continuati anche per 6 mesi)* Alterazioni del gusto sono state riportate anche per l'ENALAPRIL, per il QUINAPRIL, per il FOSINOPRIL e per il RAMIPRIL.

- CALCIO ANTAGONISTI

Le segnalazioni in merito sono abbastanza limitate ed in genere interessano la NIFEDIPINA (**disgeusie**) e DILTIAZEM (**ageusia**). *L'insorgenza di alterazioni del gusto si verifica dopo 2 - 14 mesi dall'inizio del trattamento e si risolve dopo 24-48 ore dalla sospensione del trattamento*

In letteratura non sono invece riportati disturbi del gusto da beta-bloccanti, amiodarone, anticoagulanti orali, epatine

Farmaci chemioterapici

La GRISEOFULVINA può determinare una profonda insipidità di alcuni cibi (**ageusia**) e questo sintomo peggiora gradatamente durante tutto il periodo di assunzione del farmaco (in genere protratto). *Possono passare vari mesi dopo la sospensione del trattamento prima che questo sintomo scompaia.* La TERBINAFINA determina **ipogeusia** sino ad **ageusia** e **disgeusia** nello 0,7 % dei pazienti nel corso delle prime 4-8 settimane di trattamento. Tali sintomi scompaiono entro 4 - 6 settimane dall'interruzione del trattamento ma si sono verificati casi in cui la sintomatologia si è protratta per 4-mesi. L'incidenza nelle donne appare doppia rispetto gli uomini.

Nei DERIVATI IMIDAZOLICI le alterazioni gustative sono di tipo essenzialmente **fantageusie metalliche** e costituiscono un effetto secondario classico del **METRONIDAZOLO** e analoghi. Questi fenomeni interessano il **12 %** dei pazienti nel corso delle *prime 2 settimane di trattamento*, con evoluzione favorevole entro *2-3 settimane dalla sospensione*. Il **METRONIDAZOLO** o Flagyl, è un potente antiprotozoario (Trichomonas ed ameba) ed antibatterico, e può dare con una certa frequenza anche glossiti e stomatiti. *Viene spesso impiegato in associazione nella terapia dell'ulcera da Helicobacter pilori.*

Alterazioni gustative simile sono state riportate anche per altri imidazoli, quali **FLUOCONAZOLO**, **ITRACONAZOLO** e **KETOCONAZOLO**.

I DERIVATI MACROLIDICI (CLARITROMICINA) appaiono essere responsabili di **ipogeusie, ageusie e disgeusie amare**. La **CLARITROMICINA** (Klacid) ma anche la **CEFOTAXIMA** (Zinnat) (cefalosporina) determinano la comparsa di **un sapore sgradevole** che molti pazienti trovano intollerabile. *Tali alterazioni si verificano nel corso delle prime 2 settimane di trattamento e regrediscono in 24 giorni dalla sospensione.*

Farmaci antiinfiammatori

La PENICILLAMINA (PEMINE) oltre ad essere impiegato in caso di avvelenamento da rame, mercurio e piombo, trova impiego in caso di artrite reumatoide anche se il suo meccanismo rimane sconosciuto (si ritiene che determini una riduzione del fattore reumatoide IgM). Il prodotto presenta vari effetti collaterali soprattutto a carico della cute (con orticaria, lesioni papulari e desquamazione); nei soggetti sensibili si può osservare una ipersensibilità crociata con la penicillina. Vi può essere tossicità renale (glomerulonefrite membranosa) ed ematica (leucopenia, anemia aplastica, agranulocitosi). Fra gli effetti collaterali non certo pericolosi, ma fastidiosi vi è il fatto che la penicillamina può dare nausea, vomito, diarrea, anoressia, gravi stomatiti ed una **perdita, di solito transitoria, del gusto per il dolce e per il salato.** Pare che quest'ultimo effetto sia dovuto alla deplezione di rame che consegue al trattamento con questo farmaco che si comporta infatti come chelante. *La reazione compare con incidenza elevata (25-33%) nelle prime 6 settimane di trattamento e si esaurisce entro 2-6 mesi*

Farmaci del SNC:

Alterazioni gustative anche del tipo **fantageusie metalliche**, sono state segnalate con lo ZOPICLONE (3% di pazienti) e, in misura minore, con lo ZOLPIDEM. Tali effetti talora possono portare all'interruzione del trattamento. In genere l'effetto sembra scomparire anche con la prosecuzione del trattamento.

Anche gli **ANTIDEPRESSIVI**, tipo imipramina, possono distorcere o diminuire il senso del gusto determinando una sensazione di **sapore acido o metallico in bocca**.

Farmaci antineoplastici:

Analogamente anche molti farmaci antineoplastici possono alterare il gusto dando una sensazione di **sapore estremamente amaro ad alcuni cibi**.

Fra questi: metotrexate, ciclofosfamide, epirubicina, tamoxifene, bleomicina

DOLORE E INGROSSAMENTO DELLE GHIANDOLE SALIVARI

L'ingrossamento delle ghiandole salivari è associato all'uso di molti farmaci e talvolta è così evidente da far pensare ad una parotite. Questo effetto si verificava con il **FENILBUTAZONE** o con **l'OSSIFENBUTAZONE** insieme a dolore e febbre. *Si ritiene che ciò sia dovuto ad una reazione di tipo immunologico dal momento che viene alleviato dal trattamento con corticosteroidi.* Problema risolto perché questi due farmaci ormai non sono più in uso.

Ingrossamento delle parotidi può essere dato da GUANETIDINA, BRETILIO, CLONIDINA ed ALFAMETILDOPA

REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ

Vi possono essere essenzialmente due tipi di reazioni allergiche che possono interessare la bocca:

* **la prima è di TIPO IMMEDIATO o reazione di tipo anafilattico mediata da anticorpi serici; questa produce**

✓ **orticaria** (eritemi, prurito ed edema dermo-epidermico)

✓ **edema angioneurotico** (analogo all'orticaria ma l'edema allergico si localizza nel tessuto sottocutaneo e sottomucoso ed interessa le orbite, le labbra, la lingua, la laringe e la glottide); tali reazioni possono essere accompagnate da

✓ **broncospasmo e collasso vasomotorio.**

* **La seconda reazione è invece di TIPO RITARDATO ed è mediata da cellule sensibilizzate;** questa può produrre eruzioni che vengono definite come **stomatite medicamentosa**: quando sono dovute ad una reazione sistemica o come **stomatite venenata**: se sono dovute a ipersensibilità da contatto. Una gran varietà di farmaci possono provocare reazioni di ipersensibilità a carico della cavità orale; queste reazioni possono andare da reazioni molto lievi ad altre gravi, tali da interferire con la funzione orale.

REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ DI TIPO IMMEDIATO

Sono queste le reazioni più drammatiche ma per fortuna molto rare.

Naturalmente la **PENICILLINA** è il farmaco più noto per dare questi effetti, ma anche altri farmaci possono essere responsabili.

I dentisti sono particolarmente coinvolti nel pericolo di avere reazioni di questo tipo con la **LIDOCAINA**, usata come anestetico locale. La ipersensibilità alla lidocaina non è frequente, ma è stata chiaramente dimostrata anche con la comparsa di anticorpi circolanti alla lidocaina. Analoghi casi si sono osservati con la **mepivacaina** che è strutturalmente simile. L'incidenza di reazioni anafilattiche è molto bassa anche tenendo conto del gran numero di anestesie locali che vengono effettuate quotidianamente nel mondo.

REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ DI TIPO RITARDATO: STOMATITE MEDICAMENTOSA

Le manifestazioni orali da sensibilità ai farmaci **sono meno frequenti di quelle a carico della cute**. La lesione varia grandemente da un semplice eritema a zone di ulcerazione. In genere nella fase precoce di reazione si hanno sul palato, labbra e lingua vescicole o bolle che in breve tempo si rompono. Una reazione legata ad un farmaco è una reazione che si verifica nello stesso sito ogni volta che viene somministrato un particolare farmaco.

Vari composti sono stati accusati di produrre questo tipo di reazioni fra i quali il più comune è la FENOLFTALEINA, comune ingrediente di lassativi (ritirato dal commercio perché accusato di essere cancerogeno). Altri farmaci comprendono fenacetina, sulfamidici, salicilati, tetracicline, meprobamato e barbiturici.

I più comuni effetti tossici che accompagnano l'uso terapeutico dell'ORO (l'aurotioglucosio, l'aurotiomalato sodico e l'aurotiosolfato sodico: per artrite reumatoide, lupus ecc.) sono quelli che interessano la cute e le mucose di solito del cavo orale. Si verificano in circa il **15%** dei pazienti. Le lesioni alle mucose comprendono stomatiti, glossiti e quindi faringiti, tracheiti, gastriti, coliti e vaginiti.

REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ DI TIPO RITARDATO: STOMATITE VENENATA O DA CONTATTO

Questi effetti sono dati da reazioni della mucosa dopo ripetuti contatti con l'agente causale.

Sono così tante le sostanze che possono causare questo tipo di reazioni che sarebbe impossibile nominarle tutte.

Allergeni responsabili delle reazioni possono essere antibiotici, colluttori, dentifrici, anestetici locali, cosmetici, chewing gum, pastiglie disinfettanti.

L'intervallo fra il contatto e lo sviluppo della ipersensibilità può variare da giorni ad anni.

Le stomatiti possono mostrare lesioni eritematose, oppure edemi della mucosa ed il paziente può lamentarsi per una sensazione di bruciore alla bocca associata a xerostomia.

ULCERAZIONI ORALI

Varie sostanze, se mal usate, possono dare ulcerazioni alla bocca; è il caso ad esempio di alcuni prodotti chimici usati dai dentisti (ac. tricloroacetico) .

Vi sono dei farmaci che possono dare delle ulcerazioni non però per un fenomeno diretto di lesione; è il caso della **COCAINA**, se applicata topicamente, data la fortissima vasocostrizione che produce.

Ulcerazioni orali, che tuttavia possono interessare la mucosa di tutto il tratto-gastro-intestinale, possono essere prodotte da farmaci **ANTINEOPLASTICI**, quali metotrexate, fluorouracile, doxorubicina e bleomicina.

Queste lesioni sono ovviamente legate al tipo di azione antimittotica dei prodotti e quindi possono verificarsi sia dopo somministrazione parenterale (come nel caso del fluorouracile, doxorubicina e bleomicina) sia per via orale (come con il methotrexate).

IPERPLASIA ED IPERTROFIA GENGIVALE

L'iperplasia gengivale è il più comune effetto collaterale della FENITOINA, farmaco antiepilettico, che può indurre questo disturbo anche nel 40% dei soggetti specie giovani.

Il meccanismo che sta alla base di questo fenomeno non è tuttora chiaro, si ritiene tuttavia che il farmaco predisponga il tessuto gengivale ad una risposta esagerata nei confronti di una situazione di irritazione locale quale potrebbe essere la presenza della placca batterica.

L'entità di questa iperplasia è variabile: può essere solo leggera o può essere molto grave tanto da coprire quasi totalmente i denti interferendo così con la masticazione.

La gengiva può apparire soda e rosata senza apparenti segni di infiammazione oppure molle e arrossata con tendenza a sanguinare. Anche il tempo di comparsa è molto variabile; può verificarsi dopo soli 2 mesi od essere ritardata; il tempo di comparsa e la gravità della lesione non sembrano essere correlati con la dose impiegata.

Il trattamento dell'iperplasia non è sempre facile.

Talora può essere sufficiente un accurato controllo dell'igiene orale con l'eliminazione il più possibile della placca batterica. Nei casi più gravi si deve ricorrere all'intervento chirurgico di gengivectomia, che consiste appunto nella rimozione del tessuto iperplastico. Si deve tener presente che questo intervento non è risolutivo e che l'iperplasia può ripetersi anche più volte rendendo necessari ripetuti interventi.

Anche i calcio-antagonisti possono dare iperplasia che recede con la sospensione del trattamento.

ALTERATA COLORAZIONE DELLE MUCOSE E DEI DENTI

Questo effetto può verificarsi sia per contatto diretto del prodotto con i denti e le mucose, sia dopo somministrazione sistemica ed assorbimento del farmaco. In passato la colorazione della mucosa era spesso dovuta al trattamento di farmaci contenenti metalli (argento, bismuto, oro, mercurio, ecc.). Attualmente questi metalli non trovano più impiego.

Ad esempio l'avvelenamento cronico da **PIOMBO** è un rischio occupazionale da ingestione, inalazione o assorbimento attraverso la cute e può produrre una linea bluastra attorno al margine gengivale.

La **CLOROCHINA**, farmaco antimalarico, può provocare la decolorazione della mucosa orale sino ad un colore azzurognolo-grigiastro; Lo stesso effetto lo si può riscontrarsi dopo somministrazione di **FENOTIAZINE** (clorpromazina).

L'incidenza di questo effetto è circa dell'1 % e si ritiene che sia dovuto ad un accumulo di un metabolita a livello della mucosa.

Un tipico farmaco che causa colorazione giallo-brunastra dei denti e della lingua è la **CLOREXIDINA** che è un derivato biguanidico con potente attività antisettica. Attualmente è uno dei tre più importanti antisettici chirurgici ed è il più importante antisettico in campo dentistico, componente di numerosi colluttori.(Plack out, Dentosan)

Colorazione brunastra dei denti può essere data anche dalle TETRACICLINE

TETRACICLINE nei bambini sottoposti a brevi o lunghi periodi di terapia con questi farmaci. Quanto più elevata è la dose rispetto il peso corporeo, tanto più intensa è la colorazione dello smalto. Sembra che la durata complessiva della terapia sia meno importante rispetto la quantità totale di farmaco somministrata.

Si può avere colorazione dei denti permanenti anche facendo assumere al bambino il farmaco in età compresa tra i 2 mesi ed i 5 anni, cioè nel periodo in cui i denti permanenti cominciano a calcificarsi. Una caratteristica precoce di questa alterazione è la comparsa di una fluorescenza gialla sui denti. Il deposito del farmaco nei denti e nel tessuto osseo è probabilmente attribuibile alle proprietà chelanti di questa classe di farmaci e quindi alla formazione di complessi tetracicline-ortofosfato di calcio. Col passare del tempo la fluorescenza gialla viene sostituita da un colore marrone non fluorescente che forse rappresenta un prodotto di ossidazione dell'antibiotico, la formazione del quale viene accelerata con la luce. **Il processo è irreversibile.**

Questo fenomeno può verificarsi anche nei figli nati da madri trattate con tetracicline durante la gravidanza.

INFEZIONI ORALI INDOTTE O AGGRAVATE DA FARMACI

Gli **ANTIBIOTICI**, particolarmente quelli ad ampio spettro possono alterare la normale flora batterica della bocca, gola e intestino e permettere la crescita di micro-organismi resistenti. Ciò può portare ad una superinfezione da *Candida albicans* causando quindi candidiasi orale cioè la cosiddetta **<stomatite antibiotica>**.

I FARMACI IMMUNODEPRESSIVI che vengono impiegati ad esempio in casi di trapianti per impedirne il rigetto od in caso di malattie autoimmuni, possono evidentemente permettere lo svilupparsi di infezioni in genere ed in particolare a carico della bocca; benchè si tratti in genere di infezioni batteriche o micotiche, possono virulentarsi anche delle infezioni da Herpes simplex che in questi casi possono produrre estese lesioni alla bocca ed anche alla faccia. **Da tener presente che una volta infettate dal virus, le persone conservano nell'organismo il virus che può virulentarsi nuovamente.**

NEUROPATIE

Vari farmaci sono in grado di indurre neuriti tossiche a carico delle branche del trigemino, dando una sensazione di torpore o bruciatura alla faccia o nella bocca.

Fra questi si possono citare **STREPTOMICINA**, **ISONIAZIDE**, **ACIDO NALIDISSICO**, **NITROFURANTOINA**, vari antidepressivi (triciclici ed anti-MAO), propranololo, antidiabetici orali (tolbutamide) ed acido nicotinic.

Il meccanismo di questo effetto tossico rimane sconosciuto.

ALTERAZIONI A CARICO DELLA BOCCA

Xerostomia (continua)

Farmaci antipsicotici fenotiazinici:

Tioridazina (Melleril^R) > clorpromazina (Largactil^R)

↳ **xerostomia**

↳ **minore sudorazione e secrezione gastrica**

↳ **minore motilità intestino, stipsi**

Clonidina (Catapresan^R)

↳ **xerostomia - ingrossamento parotidi**

↳ **sedazione (54% pazienti)**

↳ **anoressia, secchezza congiuntiva e mucosa nasale**

P t i a l i s m o

Da colinergici diretti ed indiretti

Amari semplici ed amari aromatici

A l t e r a z i o n i d e l g u s t o

Penicillamina

Tossicità cute, reni, sangue

Ipersensibilità crociata con penicillina

Nausea, vomito, diarrea, anoressia, stomatiti

perdita amaro e dolce

Vari

Triciclici

griseofulvina (Fulcin®), Grisovina FPR®) -

metronidazolo (glossiti, stomatiti, gusto metallico, acido)

claritromicina (Klacid®) – Cefotaxime (Zinnat®)

Metronidazolo (Flagyl®)

antineoplastici

I n g r o s s a m e n t o g h i a n d o l e s a l i v a r i

Guanetidina, Bretilio, Clonidina, Alfametildopa

R e a z i o n i i p e r s e n s i b i l i t à

Di tipo immediato (anticorpi serici)

orticaria, angioedema, broncospasmo e collasso

Penicillina, lidocaina e mepivacaina

Di tipo ritardato : Stomatite medicamentosa

Più frequenti le reazioni cutanee

Eritemi, vescicole su palato, labbra e lingua

→ulcerazione

Fenolftaleina, sulfamidici, tetracicline, barbiturici

Sali d'oro (lesioni mucose orali → stomatiti e

glossiti - faringiti, tracheiti, gastriti, coliti, vaginiti)

Di tipo ritardato : Stomatite venenata o da contatto

antibiotici, anestetici locali, colluttori, dentifrici, cosmetici,

chewingum e pastiglie disinfettanti lesioni eritematose sino a

edemi mucosa - bruciore alla bocca

U l c e r a z i o n i

Da uso improprio sostanze irritanti

Cocaina

Antineoplastici (bleomicina, fluorouracile, doxorubicina, methotrexate)

I p e r p l a s i a g e n g i v a l e

Fenitoina (40% soggetti)

Sensibilizzazione ad agenti irritanti (placca)

Diversi gradi di gravità e diverso aspetto gengive

Comparsa dopo 2 mesi o più

Tempo comparsa e gravità non correlati a dose

Talora necessaria gengivectomia

Colorazione denti e mucose

Sia da contatto diretto sia dopo assorbimento

Da farmaci contenenti metalli (argento, bismuto, oro, mercurio, ecc)

Piombo linea bluastra su margine gengive

Clorochina decolorazione mucosa sino colore azzurro-grigio

Clorpromazina effetto analogo (forse da accumulo metaboliti)

Clorexidina

Tetraciline:

↪ Importante la dose totale di farmaco somministrata

↪ Colorazione denti 1° dentizione: da metà gravidanza a 4-6 mesi

↪ Colorazione denti permanenti: da 6 mesi a 5-7 anni

I n f e z i o n i o r a l i

**Antibiotici a largo spettro stomatiti da candida
(stomatite antibiotica)**

**Immunodepressori infezioni batteriche, micotiche,
Herpes simplex**

N e u r o p a t i e

**A carico delle branche trigemino (bruciore e torpore a
faccia e bocca)**

**Streptomicina, isoniazide, acido nalidissico,
nitrofurantoina, propranololo antidepressivi**