

Ricerca clinica sull'efficacia di un gel a base di acido ialuronico e oli essenziali nel trattamento dell'aftosi orale

Giuseppe Gola*, Cecilia Mapelli**, Elisabetta Maria Polizzi***, Gabriella Pasini****, Ennio Storti*****

L'aftosi orale, nelle sue differenti manifestazioni cliniche, rappresenta una delle più diffuse patologie che colpiscono le mucose del cavo orale. L'etiologia della lesione non è stata ancora definitivamente chiarita, anche se è noto il coinvolgimento del distretto immuno-regolatore dell'organismo umano. Si distinguono tre forme cliniche di tale mucosite: l'aftha simplex, la stomatite aftosa ricorrente, la stomatite aftosa herpetiforme. Le lesioni possono essere singole o multiple. A seconda della loro dimensione, esse sono poi distinte in forme major o minor. Ogni lesione è di forma circolare, circondata da un bordo edematoso e con una superficie coperta da una patina grigio-giallastra. I sintomi lamentati dai pazienti sono molteplici ed acuti: dolore, limitazione funzionale, febbre e adenopatia satellite. Molte terapie generali e locali sono state proposte per questa patologia con lo scopo di ottenere una rapida guarigione e un efficace sollievo dal sintomo dolore. I risultati di questi protocolli terapeutici, tuttavia, sembrano essere ancora limitati e insufficienti. Lo scopo di questa ricerca clinica è stato quello di valutare gli effetti clinici di un nuovo gel, specifico per questa patologia, utilizzabile per applicazione locale in un gruppo di 40 soggetti adulti, tutti affetti da varie forme di stomatite aftosa. I principi attivi presenti nel gel sono rappresentati da: cetilpiridinio cloruro, oli essenziali ad azione antinfiammatori e riepitelizzante (Tea-tree oil e Manuka oil), acido ialuronico a basso peso molecolare (oligomeri), complesso PVP-acqua ossigenata allo 0,1%, allantoina, bisabololo, vitamina E. Tutte queste sostanze sono state rese molto adesive grazie all'utilizzo nel gel di specifiche gomme naturali e resine. I risultati clinici ottenuti sono così sintetizzabili: 1) I pazienti riferiscono un sostanziale sollievo dal dolore in prima giornata. 2) La maggior parte dei pazienti ha riscontrato guarigione delle lesioni aftose entro i primi 6 giorni di trattamento, riportando un abbreviamento del tempo di guarigione rispetto a precedenti esperienze. 3) I risultati di sollievo dal dolore e guarigione sono identici in ogni forma clinica di stomatite aftosa. 4) I pazienti percepiscono il gel come molto adesivo, ben tollerato, di sapore accettabile e di facile utilizzo. Non sono stati segnalati effetti collaterali.

Parole chiave: Stomatite aftosa, Acido ialuronico, Oli essenziali, Gel adesivo, Tempo di guarigione, Sollievo dal dolore.

INTRODUZIONE

L'odontoiatra e l'igienista dentale si trovano costantemente nella necessità di porre diagnosi, anche differenziale, tra svariate lesioni che interessano i tessuti molli del

- * Professore a.c. in Pedodonzia, Università "Vita-Salute S. Raffaele" di Milano, C.L.I.D. (Presidente: Prof. E. Gherlone).
- ** Dott.sa in Igiene Dentale, Università "Vita-Salute S. Raffaele" di Milano, C.L.I.D. (Presidente: Prof. E. Gherlone).
- *** Professore a.c. e Tutor, Coordinatore C.L.I.D., Università "Vita-Salute S. Raffaele" di Milano, C.L.I.D. (Presidente: Prof. E. Gherlone).
- **** Professore a.c. e Tutor, Coordinatore tecnico tirocinio, Università "Vita-Salute S. Raffaele" di Milano, C.L.I.D. (Presidente: Prof. E. Gherlone).
- ***** Professore per affidamento in Ortognatodonzia, Università "Vita-Salute S. Raffaele" di Milano, C.L.I.D. (Presidente Prof. E. Gherlone).

Indirizzo per la corrispondenza:

Giuseppe Gola
Via Alessandria, 2 - 15011 Acqui Terme (AI)
Tel. 0144 322965
E-mail : gola.giuseppe@libero.it

cavo orale. Talune di queste lesioni colpiscono il parodonto, con segni e sintomi tipici, normalmente ben conosciuti e affrontati da queste figure professionali. In altre circostanze, invece, le lesioni mucose presenti comportano quesiti diagnostici e terapeutici di non facile risoluzione. I pazienti affetti da queste lesioni presentano frequentemente una condizione acuta di dolore e limitazione funzionale orale.

Di conseguenza chiedono un intervento diagnostico e terapeutico immediato. Talora, anche lo specialista più esperto non è in grado di comprendere a pieno la problematica, considerando la molteplicità delle patologie e la sovrapposibilità della sintomatologia. La diagnosi pertanto può risultare incompleta o sommaria e l'intervento terapeutico, anche se solo palliativo, incongruo o inutile.

Alcune stomatiti o mucositi sono, naturalmente, più tipiche e più note per il loro quadro clinico inconfondibile. Tuttavia, anche in presenza di una diagnosi sicura, le possibilità terapeutiche di risoluzione rapida della lesione e, di sollievo tempestivo della sintomatologia del paziente, non sono facilmente ottenibili.

Questa situazione si riscontra tipicamente nella aftosi orale, la più presente tra le stomatiti, colpendo dal 10 al 30%

della popolazione generale ed essendo, quindi, frequentemente diagnosticata nei pazienti odontoiatrici²³.

Sul piano terminologico, il termine "aftosi" è riferito alle diverse patologie in cui siano presenti afte²⁹. Le afte⁶ sono ulcere, in genere di ridotta dimensione, che interessano la mucosa orale. Caratteristica comune a tutte le afte⁹ è la loro forma tondeggianti a margini netti con circostante alone edematoso e fondo di colorito giallo/perlaceo. Esse inducono una netta sintomatologia dolorifica ed hanno molto spesso la possibilità di ripresentarsi periodicamente nello stesso paziente ("Stomatite Aftosa Ricorrente" - S.A.R.).

L'etiologia della patologia non è stata ancora definitivamente identificata, anche se l'aftosi è inquadrata tra i disordini immunologici legati ai linfociti T, con molteplici fattori predisponenti²⁶. Tra questi si annoverano lo stress psico-fisico, traumatismi¹⁷, intolleranze farmaceutiche e alimentari, la fase luteale del ciclo mestruale e anche una certa familiarità. Lesioni aftose sono, inoltre, associate a una serie di patologie quali l'anemia sideropenica e le carenze vitaminiche, il morbo di Crohn e la colite ulcerosa, la celiachia^{4,30}, il morbo di Beçhet, l'infezione da HIV ed altre situazioni immuno-soppressive/carenziali²⁸. Le ulcere aftose si classificano in tre varianti cliniche: ulcere aftose minori, ulcere maggiori (ulcere di Sutton) e ulcere herpetiformi.

Dal punto di vista terapeutico, malgrado una svariata gamma di protocolli proposti in Letteratura, i risultati clinici ottenibili non sono completamente soddisfacenti in ogni tipo di aftosi.

Nella maggior parte dei casi si tratta di terapie sintomatiche, non del tutto efficaci o sceve da effetti collaterali, che non eliminano o prevengono la patologia e la sua periodica ricorrenza.

Questa inadeguatezza clinica si manifesta anche per i casi pediatrici, per i quali le raccomandazioni del Ministero del Lavoro, Salute e Politiche Sociali dello Stato italiano¹⁸ imporrebbero un adeguato monitoraggio delle mucositi, soprattutto ulcerative, e un eventuale riferimento dei pazienti ad appropriate figure specialistiche, tra cui l'odontoiatra infantile.

Molti principi terapeutici attivi sono stati proposti ma, come ben evidenziato da Baccaglioni e Coll.³ in una recente revisione critica, non sempre gli studi che li supportano sono controllati ed il rischio di errori o distorsioni è frequente. Tra questi principi attivi ricordiamo la clorexidina 0,2% in collutorio, le applicazioni topiche di benzidamina, cloruro di zinco e policresulene, il levamisolo³². Una discreta azione terapeutica viene attribuita sia alla tetraciclina che alla lidocaina 1%⁷. Molte ulcere tuttavia, e soprattutto quelle recidivanti, sono refrattarie a questi presidi. Tra le possibili cause di insuccesso dei protocolli proposti, bisogna certamente annoverare il fatto che, a prescindere dalla sostanza utilizzata, questa è in genere trattenuta in situ solo per un breve tempo. La bio-adesività alla mucosa colpita da afta è, infatti, la pre-condizione indispensabile per l'efficacia clinica, come dimostrano alcune ricerche sia su animale¹⁶ che sull'uomo⁵.

Nei casi di più intensa sintomatologia, vengono anche utilizzati farmaci steroidei, alcuni con specifiche preparazioni a uso stomatologico quali compresse adesive, gengivari o gel¹⁵.

Nei casi più gravi, la terapia steroidea è prescritta anche per via sistemica o con iniezioni intra-lesionali. Un ulteriore approccio in terapia sistemica della aftosi recidivante si avvale del talidomide²⁴, pur con un possibile rischio di effetti collaterali.

Negli ultimi anni, infine, si è andato diffondendo un approccio fito-terapeutico rivolto soprattutto alle forme minori di aftosi. Molta Letteratura, anche recente, ha descritto i risultati, più o meno soddisfacenti, ottenuti nel controllo del dolore e nella guarigione di ulcere aftose con l'utilizzo di svariati estratti vegetali tra cui l'Alchemilla vulgaris³¹, il Myrtus communis¹, la gelatina di Berberina³⁴, la Liquirizia¹⁹, la Quercetina¹¹ e, soprattutto, l'Aloe vera².

SCOPI

Con questa ricerca clinica abbiamo voluto preliminarmente valutare l'efficacia di un innovativo gel nel trattamento della stomatite aftosa. In particolare si è voluto valutare se l'uso del gel riduca in tempi rapidi il dolore riferito alla lesione aftosa e se il tempo di guarigione della medesima subisca una parallela modificazione. Si è voluto infine trarre informazioni sull'effetto del gel nelle diverse forme cliniche delle afte prese in considerazione, sull'eventuale presenza di effetti collaterali legati all'uso del prodotto e su altri aspetti delle applicazioni (sapore, consistenza, adesività, tollerabilità, praticità).

MATERIALI E METODI

La nostra ricerca può essere definita come "studio clinico di fase II controllato verso il basale", volta cioè a misurare preliminarmente l'impatto di un intervento. Il valore della metodica e anche il suo limite, sta nel fatto che in essa i soggetti reclutati costituiscono sia il "gruppo test" che il "gruppo controllo", fornendo, quindi, sia i dati "base-line" che quelli rilevati dopo la conclusione del trattamento, per gli opportuni confronti. Tali soggetti hanno costituito un gruppo di 40 casi, 29 donne e 11 uomini, in età compresa tra i 18 ed i 73 anni. Tutti i soggetti avevano già sofferto di lesioni aftose: 12 di essi erano affetti da S.A.R. (Stomatite Aftosa Ricorrente), 3 presentavano afte nel quadro sintomatologico di patologie sistemiche. Considerando le lesioni in corso, 33 soggetti presentavano afte di tipo "minor", in 7 casi l'aftosi era con lesioni "major". In 12 casi le afte erano multiple, nei restanti singole. L'inclusione nel campione di ricerca presupponeva la comparsa delle afte orali immediatamente prima della applicazione in prima giornata del gel. Criteri di esclusione erano l'assenza in tempi precedenti di lesioni aftose e l'utilizzo di altri farmaci locali o sistemici che potessero interferire con il trattamento proposto.

Dopo un colloquio anamnestico con i soggetti e dopo la valutazione clinica diretta del quadro clinico orale, è stata descritta la ricerca clinica in oggetto, raccogliendo l'apposito consenso informato. Tutti i soggetti hanno poi ricevuto i tubetti di gel e sono stati istruiti sulle modalità di applicazione (direttamente da erogatore o tramite polpastrello o bastoncino cotonato) per coprire l'intera area della lesione. Le applicazioni variavano dalle 3 alle 5 volte al giorno, possibilmente dopo i pasti, fino a remissione del quadro clinico. A tutti i soggetti è stato fornito un questionario da compilare e restituire a guarigione avvenuta. Tale questionario era suddiviso in 3 parti: in esso infatti appaiono i dati riferiti a lesioni aftose precedenti, quelli dell'afta in corso e quelli a commento dell'esito della cura e delle caratteristiche del gel utilizzato. Per la rilevazione dei dati sulla intensità e remissione del dolore, ci si è serviti di una scala analogica visiva (V.A.S.) lunga 10 cm che non presentava, tuttavia, la visualizzazione grafica di unità di misura o numeri.

Il gel proposto per il trattamento delle afte di questi soggetti è costituito da una associazione di diverse sostanze attive, già note in Letteratura medica o odontoiatrica per essere efficaci nel trattamento delle mucositi, a dosaggi tali da evitare o limitare eventuali effetti collaterali. L'originalità del gel consiste nella associazione dei principi attivi, che nel gel sono resi particolarmente adesivi alla mucosa da specifiche gomme naturali e resine. I principi attivi presenti sono rappresentati dall'acido ialuronico ed dai suoi oligomeri (pesi molecolari diversi), allantoina, bisabololo, vitamina E, cetilpiridinio cloruro, complesso PVP-acqua ossigenata, specifici oli essenziali (Melaleuca e Manuka) del gruppo delle mirtacee, molto più ricchi in terpeni rispetto ad altri simili estratti vegetali.

RISULTATI

I numerosi dati, derivati dal questionario somministrato ai soggetti partecipanti alla ricerca, sono stati elaborati statisticamente per poter porre confronti tra le lesioni precedenti e quelle trattate con il gel proposto. Riportiamo di seguito i risultati ottenuti evidenziati in appositi grafici.

- a. Riduzione del dolore. Per valutare questo parametro, sono stati messi a confronto i valori di soglia dolorifica dell'afta in corso con quelli di lesioni precedenti. Il *t*-test effettuato non rileva sostanziali differenze per tali valori (che si attestano entrambi a circa 7 cm nella V.A.S.). Se invece si valuta la differenza dopo trattamento con gel, il *t*-test evidenzia una differenza media statisticamente significativa ($P < 0,001$): in questo caso infatti la V.A.S. media dei pazienti trattati si attesta al livello di circa 1 cm sulla scala. I soggetti trattati pertanto riferiscono nella quasi totalità dei casi di aver ottenuto sollievo al sintomo dolore che li affliggeva nel corso della patologia. In particolare (Fig. 1) il 43% dei soggetti riferisce di aver provato un sollievo immediato dopo la prima applicazione del gel, mentre un ulteriore 18% di casi ha avuto molto sollievo dopo la prima giornata di trattamento. Il 37% dei soggetti ha sperimentato abbastanza sollievo dal ciclo di applicazioni effettuate, mentre solo il 2% dei casi riferisce di non aver lenito la propria sintomatologia algica.
- b. Tempo di guarigione della lesione. Confrontando il tempo medio di guarigione di altri precedenti episodi di aftosi orale, che comportava un lasso di tempo di circa 8 giorni, secondo quanto riferito dai pazienti, abbiamo potuto rilevare una significativa modificazione (Fig. 2). Il 45% dei soggetti riferisce infatti di avere constatato un tempo di guarigione di 3 giorni per la lesione in corso trattata con le applicazioni di gel. A ciò si aggiunga un altro 30% del campione che ha evidenziato una guarigione

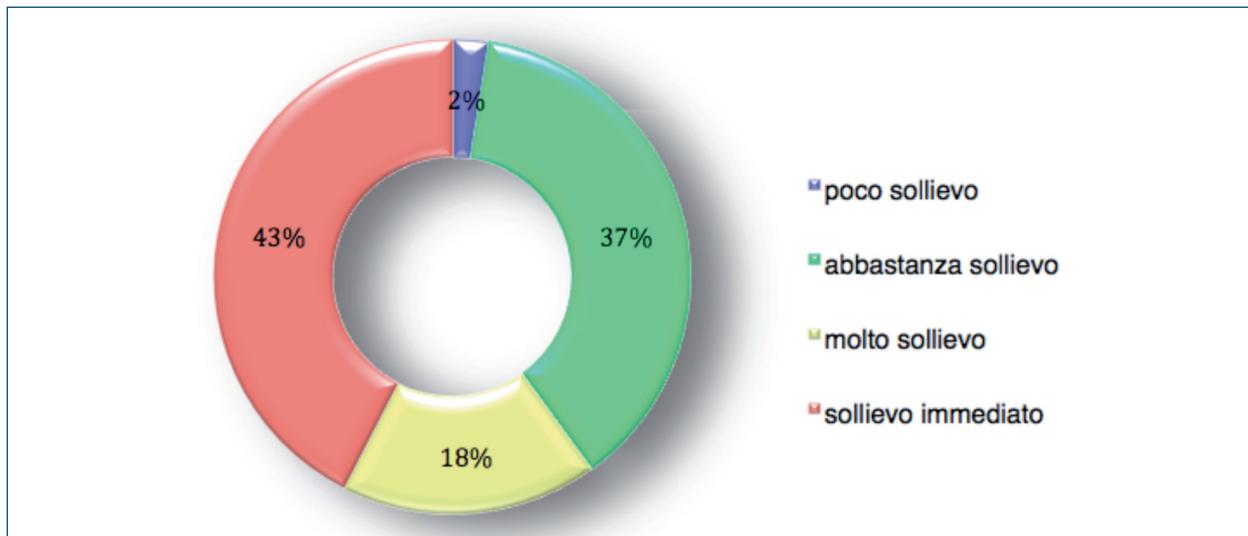


Fig. 1 L'elevato livello di sollievo dal dolore provocato dall'afta ottenuto in prima giornata col gel testato nei pazienti trattati.

gione entro 6 giorni dall'inizio trattamento. Il 25% dei soggetti, al contrario, riporta un tempo di guarigione che si attesta tra i 7 ed i 12 giorni di cura.

- c. Differenze di efficacia clinica tra le diverse tipologie di afte osservate. Le figure da 3 a 6 indicano che non esistono differenze statisticamente significative di risultato clinico (sollievo dal dolore e tempo di guarigione) nelle diverse tipologie di afte prese in considerazione (afte major versus afte minor - confronto tra afta simplex/R.A.S./afte correlate a patologie sistemiche). Il gel sembra pertanto efficace in tutte le forme cliniche osservate.
- d. Caratteristiche del prodotto. Nella valutazione dei soggetti inclusi nella ricerca, il gel testato è stato giudicato positivamente in tutti i parametri oggetto di specifica domanda. In particolare il sapore risulta accettabile nel 72,5% dei casi, così come la tollerabilità (70% dei casi)

e la semplicità di utilizzo (62,5% dei casi). Il dato clinicamente più interessante è rappresentato dalla percezione di adesività alla mucosa, che è una caratteristica saliente della formulazione del prodotto. La figura 7 mostra come il 78% dei soggetti apprezza la tenace adesività del prodotto.

- e. Riduzione della sintomatologia correlata alla lesione ed eventuali effetti collaterali. In figura 8 si può constatare come alcuni sintomi correlati alla lesione (dimensione, orletto edematoso, febbre e adenopatia satellite) subiscano importanti miglioramenti nel corso del trattamento. La patina pigmentata presente nel cuore della lesione aftosa è meno modificata dal trattamento topico con gel, almeno fino alla scomparsa dell'afta stessa. In nessun caso, infine, sono stati riportati effetti collaterali degni di menzione.

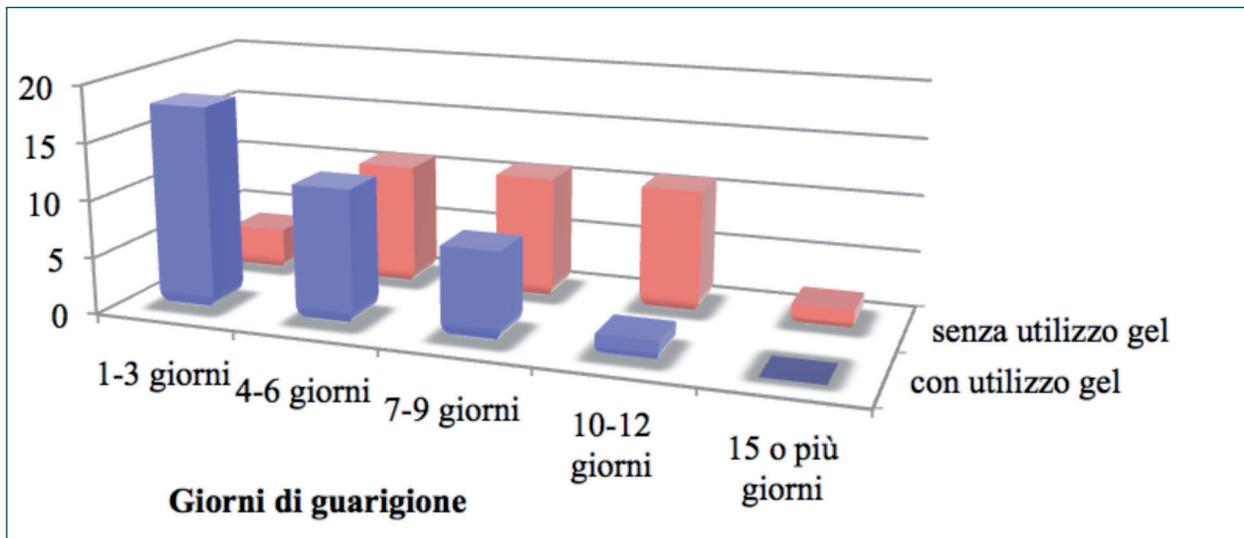


Fig. 2 Il 75% dei pazienti trattati col gel testato dichiara di aver ottenuto guarigione della lesione aftosa entro i primi 6 giorni di applicazione.

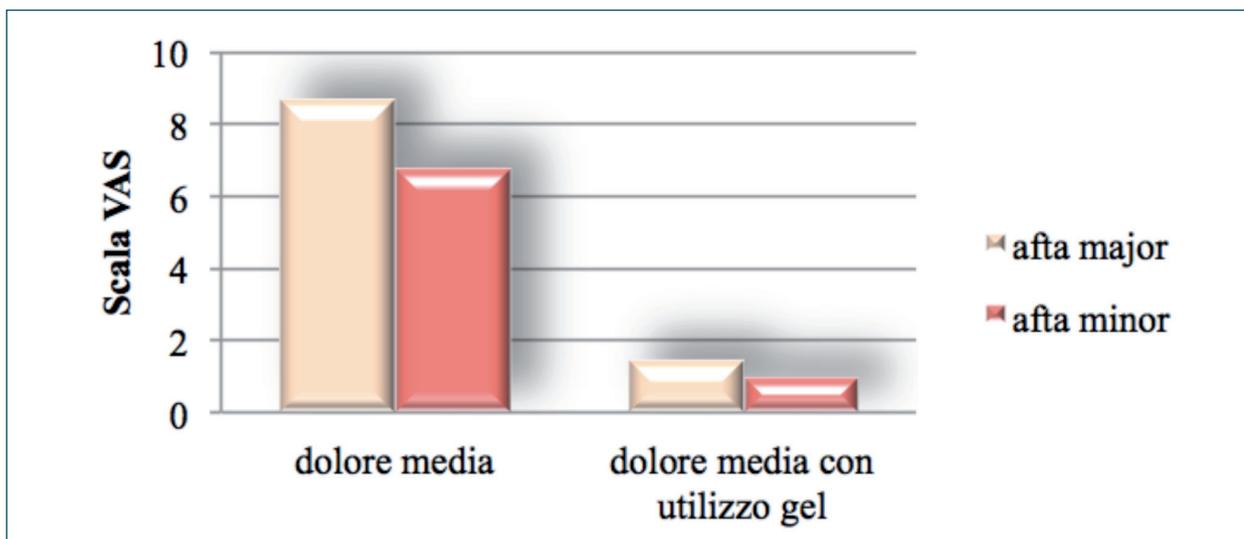


Fig. 3 Il rilevante sollievo dal dolore della lesione aftosa è stato rapidamente ottenuto sia nelle afte major che in quelle minor.

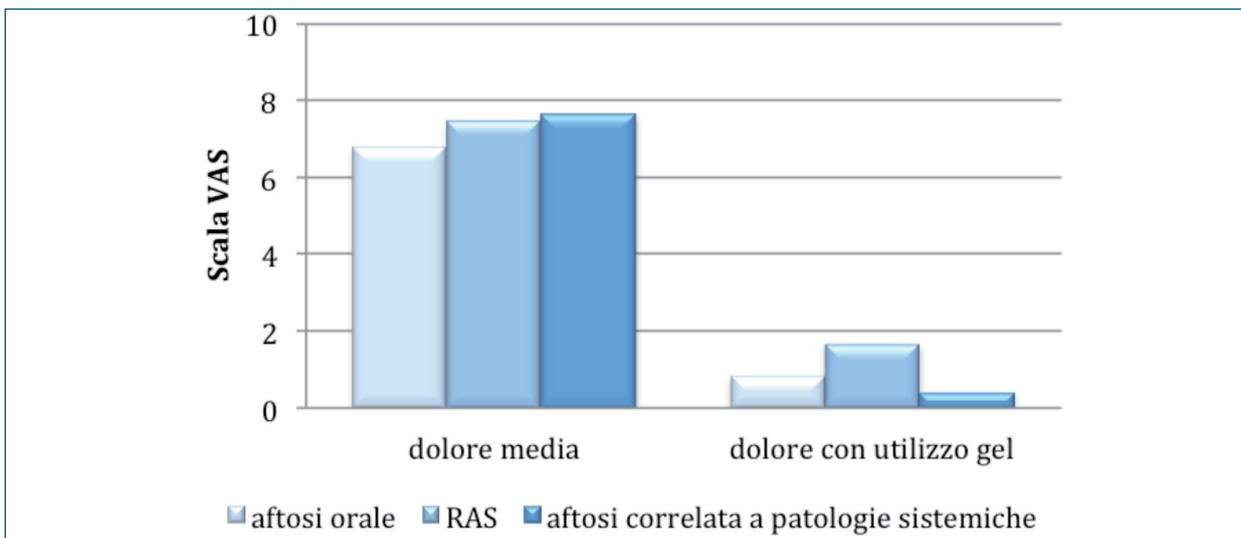


Fig. 4 Il gel testato induce sollievo dolorifico uniforme in ogni sottotipo di afta (simplex, stomatite aftosa ricorrente, afta correlata a patologie sistemiche).

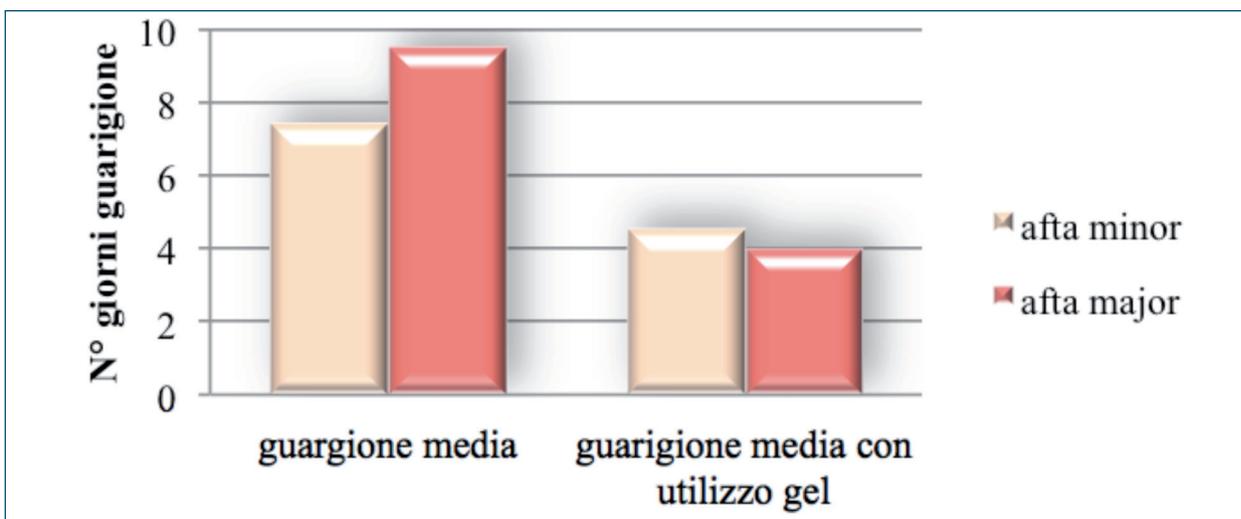


Fig. 5 Il rapido tempo di guarigione medio si ottiene sia nelle afte major che in quelle minor.

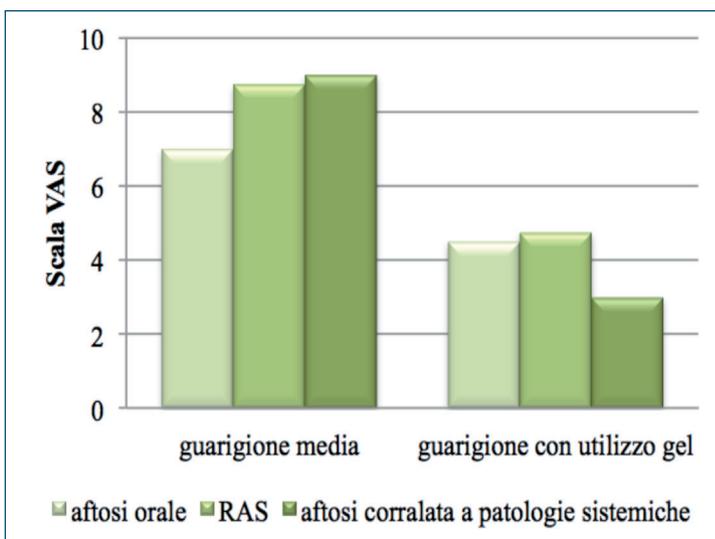


Fig. 6 Non vi sono differenze nel tempo di guarigione delle afte, indipendentemente dal loro sottotipo clinico.

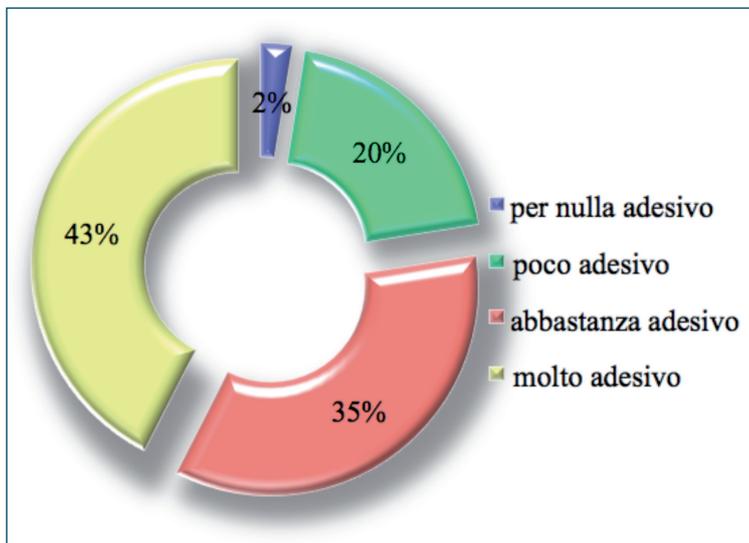


Fig. 7 L'adesività del gel testato è percepita chiaramente dai pazienti trattati.

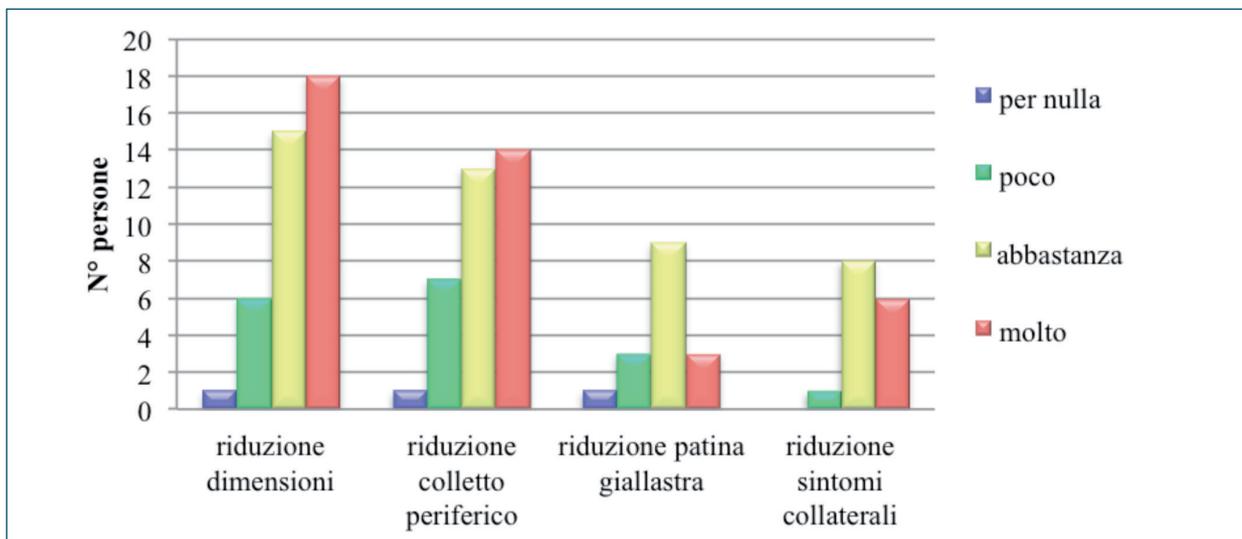


Fig. 8 I sintomi correlati all'aftha (dimensioni della lesione, colletto periferico, febbre, adenopatia satellite) sono intensamente ridotti dall'utilizzo del gel testato.

DISCUSSIONE

Per discutere degli incoraggianti risultati da noi ottenuti, va premesso che l'utilizzo di ogni principio attivo per applicazione topica sulle mucose orali deve essere soggetto ad accurate valutazioni che, sulla base di parametri adeguati e di Letteratura scientifica validata, possano dimostrarne l'efficacia e la sicurezza. In questa ottica, la Federazione Dentale Americana ha costituito un apposito comitato scientifico il cui scopo è stato quello di suddividere i principi attivi topici in gruppi che integrassero l'efficacia clinica con la sicurezza per il paziente. Le conclusioni del comitato includono nella "categoria 1" (quella in cui il prodotto è considerato "efficace in assenza di sintomi collaterali") sia il cetilpiridinio cloruro che svariati oli essenziali. Questi stessi principi attivi sono presenti nel gel da noi testato e, in aggiunta, sostan-

tivati in un originale media di gomme naturali e resine ad alta adesività al fine di ottenere una prolungata persistenza sulla lesione. Sempre in tema di principi attivi a uso topico, le più prestigiose istituzioni italiane di riferimento odontoiatrico (Collegio dei Docenti in Odontoiatria, A.N.D.I., A.I.I.D., A.N.I.D.) hanno espresso un loro motivato parere, stilando le "Linee Guida Italiane sull'uso dei collutori". In questo esaustivo documento, elaborato con la tecnica della revisione sistematica e della meta-analisi, il cetilpiridinio cloruro e gli oli essenziali si dimostrano capaci di migliorare effettivamente tutti gli indicatori flogistici. Gli interessanti risultati clinici che abbiamo ottenuto si basano, dunque, sull'utilizzo di queste stesse sostanze. Consideriamo le conoscenze oggi disponibili per il cetilpiridinio cloruro in ambito odontostomatologico ampie e definitive: questo derivato dell'ammonio quaternario è, infatti, da tempo uti-

lizzato localmente nella terapia di alcune patologie del cavo orale. Per quel che concerne gli oli essenziali, invece, molta ricerca è in corso d'opera^{8,10,33}, nel tentativo di dimostrare, per questa ampia gamma di sostanze organiche di origine vegetale, la loro presunta efficacia antinfiammatoria, o antibatterica, a livello dei tessuti molli orali. La più gran parte di queste ricerche cliniche si è servita degli oli essenziali nella preparazione in collutorio, che, per sua stessa natura, non può implicare quella prolungata persistenza "in situ" quale quella offerta da un gel, come nel protocollo del nostro lavoro, che prevede l'uso dell'olio di Melaleuca (tea-tree oil) e Manuka.

L'olio essenziale di tea-tree (Melaleuca) è ricco di alcoli e monoterpeni che gli consentono una forte azione battericida ed antisettica che è risultata apprezzabile anche in ambito dei tessuti molli intra-orali²¹. Il gel da noi preso in esame contiene, inoltre, un secondo importante olio essenziale: l'olio di Manuka. Questo estratto di mirtacea australiana e neozelandese è ricco di monoterpeni, sequiterpeni e trichetoni che esaltano le sue capacità anti-batteriche, anti-infiammatorie e cicatrizzanti su ulcere, tali cioè da considerarlo 20/30 volte più attivo della Melaleuca^{14,22}.

In un recente studio clinico¹², Lauten e Coll. hanno studiato gli effetti di questi stessi oli essenziali utilizzati in diluizione liquida intra-orale rilevandone lo sgradevole sapore e la non superiore efficacia rispetto ad altre sostanze. Gli autori indicano la necessità di ulteriori studi in merito.

La nostra ricerca risponde a questa esigenza: riteniamo che l'utilizzo in preparazione a gel e la appropriata lavorazione dell'olio da parte del produttore spieghino gli ottimi risultati ottenuti sulle ulcere aftose considerate.

Inoltre, il gel da noi testato si avvale, in chiave di cicatrizzazione della lesione aftosa, dell'associazione di acido ialuronico e perossido di idrogeno, oggi considerata una interessante ed innovativa possibilità terapeutica nel trattamento topico delle flogosi sia mucose che cutanee²⁵. Il perossido di idrogeno ha azione anti-ossidante e disinfettante, mentre l'acido ialuronico²⁰ promuove il ripristino della struttura tissutale, con effetto lenitivo: l'associazione dei due principi sembra potenziare gli effetti. È bene ricordare che, anche per queste sostanze, l'efficacia clinica è comunque legata alla loro adesività al tessuto lesionato, che è in parte naturale, per l'acido ialuronico¹³ e in parte ottenuta con l'originale elaborazione della formulazione del gel da noi preso in considerazione. In una recente valutazione²¹, Pasini e Coll. hanno descritto questa aumentata capacità di adesione al tessuto mucoso, apprezzabile già al tatto per la presenza di un substrato lipofilo, ma resa ancor più evidente grazie all'inserimento di resine sostantivanti e gelificanti (sale misto di Na/Ca del copolimero metil-vinil-etero, polivinilpirrolidone e Na carbossimetilcellulosa).

Ancora a proposito di acido ialuronico e dei suoi precursori (oligomeri), presenti nel gel da noi preso in valutazione, per la loro azione cicatrizzante, va evidenziato come il diverso peso molecolare di essi nella miscela abbia avuto un ruolo fondamentale. Si ritiene infatti acquisito²⁷ che l'acido ialuronico a peso molecolare basso (inferiore a 9 K Dalton)

possa adeguatamente e velocemente penetrare il tessuto lesionato. Ciò comporta la caratteristica di legare l'acqua e di favorire la migrazione cellulare. I precursori dell'acido ialuronico (oligomeri) a peso molecolare ancora minore, inoltre, possono essere utilizzati dai fibroblasti per la biosintesi di acido ialuronico nativo.

Questo mix di due diversi pesi molecolari è opportunamente presente nella formulazione del gel testato.

CONCLUSIONI

Da quanto fin qui esposto, risulta evidente l'efficacia terapeutica del gel da noi valutato nel trattamento dell'afiosi ricorrente e nella riparazione della mucosa colpita.

L'abbreviamento del tempo di guarigione, l'immediato effetto antalgico e la sua buona tollerabilità ne fanno un presidio efficace ed utile nell'approccio clinico di questa patologia attiva e, per molti versi, invalidante.

La positività dei risultati clinici che abbiamo qui descritti e discusso ci sembrano riferibili, in sintesi, a:

1. la perfetta adesività verso le mucose orali ottenuta con l'originale mix di resine e gomme naturali;
2. la completa azione antibatterica del cetilpiridinio-cloruro;
3. l'azione antinfiammatoria e riepitelizzante degli oli essenziali ad alto dosaggio appositamente selezionati ed utilizzati (manuka e melaleuca) per la loro superiore efficacia rispetto ad altre sostanze di questa tipologia;
4. l'associazione tra acido ialuronico, i suoi oligomeri e complesso PVP-acqua ossigenata che esalta l'effetto di rigranulazione del tessuto, svolgendo nel contempo una azione sanitizzante;
5. la presenza ulteriore di principi attivi ad azione lenitiva, antiossidante e riepitelizzante (allantoina, bisabololo, vitamina E).

Il clinico ha pertanto a disposizione un prodotto efficace, di semplice applicazione e sicuro, per risolvere la persistente sintomatologia algica dell'afiosi e consentire al paziente la ripresa della propria funzionalità orale.

BIBLIOGRAFIA

1. Babae N, Mansourian A, Momen-Heravi F, Moghadamnia A, Momen-Beitollahi J. The efficacy of a paste containing Myrtus communis (Myrtle) in the management of recurrent aphthous stomatitis: a randomized controlled trial. Clin. Oral Investig. 2010;14:65-70.
2. Babae N, Zabihi E, Mohseni S, Moghadamnia AA. Evaluation of the therapeutic effects of Aloe vera gel on minor recurrent aphthous stomatitis. Dent. Res. J. 2012; 9:381-385.
3. Baccaglioni L, Lalla RV, Bruce AJ, Sartori-Valinotti JC, Latortue MC, Carrozzo M, Rogers RS. Urban legends: recurrent aphthous stomatitis. Oral Dis. 2011;17:755-770.
4. Bucci P, Carile F, Sangiantoni A, D'Angiò F, Santarelli A, Lo Muzio L. Oral aphthous ulcers and dental enamel defects in children with coeliac disease. Acta Paediatrica 2006;95:203-207.

5. Buchsel PC. Polyvinylpyrrolidone-sodium hyaluronate gel (Gelclair): a bioadherent oral gel for the treatment of oral mucositis and other painful oral lesions. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2008;4: 1449-1454.
6. Crincoli V, Petrucci M, Di Bisceglie M.B., Serpico R., Kalemaj Z., Grassi F.R. Manifestazioni orali nel paziente celiaco. *Dental Tribune* 2011;12:8-10
7. Descroix V, Courdet AE, Vigè A, Durand JP, Toupenay S, Molla M, Pompignoli M, Missika P, Allaert FA. Efficacy of topical 1% lidocaine in the symptomatic treatment of pain associated with oral mucosal trauma or minor oral aphthous ulcer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, single-dose study. *J. Orofac. Pain* 2011;25:327-332.
8. Fine DH, Markowitz K, Furgang D, Goldsmith D, Charles CH, Lisante TA, Lynch MC. Effect of an essential oil-containing antimicrobial mouthrinse on specific plaque bacteria in vivo. *J.Clin. Periodontol.* 2007;34:652-657.
9. Gonsalves WC, Chi AC, Neville BW. Common oral lesions. Part 1: superficial mucosal lesions. *Am. Fam. Physician* 2007;75: 501-507.
10. Haffjee AD, Roberts C, Murray L, Veiga N, Martin L, Teles RP, Letteri M, So-cransky SS. Effect of herbal, essential oil and chlorhexidine mouthrinses on the composition of the subgingival microbiota and clinical periodontal parameters. *J. Clin. Dent.* 2009;20:211-217.
11. Hamdy AA, Ibrahim MA. Management of aphthous ulceration with topical quercetin: a randomized clinical trial. *J. Contemp. Dent. Pract.* 2010;11:9-16.
12. Lauten JD, Boyd L, Hanson MB, Lillie D, Gullion C, Madden TE. A clinical study: Melaleuca, Manuka, Calendula and green tea mouth rinse. *Phytother. Res.* 2005;19:951-957.
13. Lee JH, Jung JY, Bang D. The efficacy of topical of 2% hyaluronic acid gel on recurrent oral ulcers: comparison between recurrent aphthous ulcers and oral ulcers of Behçet's disease. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2008;22:590-595.
14. Lis-Balchin M, Hart SL, Deans SG. Pharmacological and antimicrobial studies on different tea-tree oils (Melaleuca alternifolia, Leptospermum scoparium or Manuka and Kunzea ericoides or Kanuka), originating in Australia and New Zealand. *J. Phytother. Res.* 2000; 14:623-629
15. Liu C, Zhou Z, Liu G, Wang Q, Chen J, Wang L, Zhou Y, Dong G, Xu X, Wang Y, Guo Y, Lin M, Wu L, Du G, Wie C, Zeng X, Wang X, Wu J, Li B, Zhou G, Zou H. Efficacy and safety of dexamethasone ointment on recurrent aphthous ulcerations. *Am. J. Med.* 2012; 125: 292-301
16. Karavana SY, Gokçe EH, Rençber S, Ozbal S, Pekçetin C, Guneri P, Ertan G. A new approach to the treatment of recurrent aphthous stomatitis with bioadhesive gels containing cyclosporine A solid lipid nanoparticles: in vivo/ in vitro examinations. *Int. J. Nanomedicine* 2012; 7: 5693-5704.
17. Kvam E, Gjerdet NR, Bondevik O. Traumatic ulcers and pain during orthodontic treatment. *Community Dent Oral Epidemiol* 1987;15: 104-107.
18. Ministero del Lavoro, Salute e Politiche Sociali. Linee-guida nazionali per la promozione della salute orale e la prevenzione delle patologie orali in età evolutiva. *Prevenzione Odontostomatologica* 2008;4:27-44.
19. Moghadamnia AA, Motalebnejad M, Khanian M. The efficacy of the bioadhesive patches containing licorice extract in the management of recurrent aphthous stomatitis. *Phytother. Res.* 2009;23:246-250.
20. Nolan A, Baillie C, Badminton J, Rudralingham M, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J. Oral Pathol. Med.* 2006;35:461-465.
21. Pasini G, Zorzo C, Gola G, Polizzi E. Valutazione clinica di un gruppo di pazienti affetti da gengivite dopo utilizzo di un gel a base di cetilpiridinio cloruro, triclosan e oli essenziali. *Quint. Intern.* 2012;1:23-31.
22. Porter NG, Wilkins AL. Chemical, physical and antimicrobial properties of essential oils of *Leptospermum scoparium* and *Kunzea ericoides*. *Phytochemistry* 1999;50:407-415.
23. Porter S, Scully C. Aphthous ulcers (recurrent). *Clin. Evid.* 2005;13:1687-1694.
24. Ramirez Amador VA, Esquivel Pedroza L, Ponce de Leon S, Reyes Teran G, Gonzales Guevara M. Thalidomide as therapy for human immunodeficiency virus-related oral ulcers: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Clin. Infect. Dis.* 1999;28:892-894.
25. Ricciardi G, Quaranta G, Milani M, Laurenti P. Valutazione dell'efficacia antibatterica di un collutorio a base di perossido di idrogeno e acido ialuronico. *Dental Cadmos*; 2010:53-56.
26. Rivera Hidalgo F, Shulman JD, Beach MM. The association of tobacco and other factors with recurrent aphthous stomatitis in an U.S. adult population. *Oral Dis.* 2004;10:335-345.
27. Roversi G, Donadelli R. Acido ialuronico: suoi oligomeri e precursori nell'idratazione e penetrazione transcutanea. *Cosmetica* 2012;11:48-51.
28. Scully C, Epstein J, Sonis S. Oral mucositis: a challenging complication of radiotherapy, chemotherapy and radiochemotherapy *Head Neck* 2004;26:77-84.
29. Scully C. Clinical practice. Aphthous ulceration. *N. Engl. J. Med.* 2006;355:165-172.
30. Sedghizadeh PP, Shuler CF, Allen CM, Beck FM, Kalmer JR. Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis: a report and review of the literature. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Radiol. Endod.* 2002;94:474-478.
31. Shrivastava R, John GW. Treatment of aphthous stomatitis with topical *Alchemilla vulgaris* in glycerine. *Clin. Drug Investig.* 2006;26:567-573.
32. Sun A, Chia JS, Chang YF, Chiang CP. Levamisole and Chinese medical herbs can modulate the serum interleukin-6 level in patients with recurrent aphthous ulcerations. *J. Oral Pathol. Med.* 2003;32:206-214.
33. Van Leeuwen MP, Slot DE, Van der Weijden GA. Essential oils compared to chlorhexidine with respect to plaque and parameters of gingival inflammation: a systemic review. *J. Periodont.* 2011;82:174-194.
34. Jiang XW, Zhang Y, Zhu YL, Zhang H, Lu K, Li FF, Peng HY. Effects of berberine gelatine on recurrent aphthous stomatitis: a randomized, placebo-controlled double-blind trial in a Chinese cohort. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2013;115:212-217.