



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

DOTTORATO DI RICERCA IN

Scienze Biomediche

CICLO XXXII

COORDINATORE Prof. Massimo Stefani

Comparazione di due tipi di vite da espansione del mascellare superiore.

Studio clinico randomizzato multicentrico

Settore Scientifico Disciplinare MED/28

Dottorando

Dott. Michele Nieri

Tutore

Prof. Lorenzo Franchi

Coordinatore

Prof. Massimo Stefani

Anni 2016/2019

Questa tesi è dedicata a mamma, a babbo, ai miei cari fratelli Cinzia e Tommaso, ai miei due figli Michelangelo e Leonardo e a due stelle nel cielo, Franco e Ruggero.

Desidero ringraziare i miei amici Umberto Pagliaro e Lorenzo Franchi che mi hanno sopportato in questi anni particolari della mia vita e che con le loro attente correzioni hanno sensibilmente migliorato l'elaborato.

Indice

Sintesi.....	4
Introduzione	5
Deficit trasversale scheletrico del mascellare superiore	
La storia del trattamento di espansione	
Effetti dell'espansione	
Confronto tra le terapie: analisi della letteratura	
Razionale dell'indagine clinica	
Obiettivi dello studio	
Materiali e Metodi.....	16
Descrizione del disegno dello studio clinico	
Criteri di elezione dei partecipanti	
Centri di studio e considerazioni etiche	
Interventi e dispositivi medici	
Variabili risposta	
Dimensione campionaria	
Sequenza di randomizzazione	
<i>Allocation concealment</i>	
Cieco	
Analisi statistica	
Risultati.....	27
Partecipanti	
Dolore	
Fonazione	
Igiene domiciliare	
Complicanze	
Soddisfazione per il trattamento effettuato	
Discussione	35
Bibliografia	38

Sintesi

Background e razionale: L'espansione del mascellare superiore è una procedura clinica molto comune per trattare il *cross-bite* latero-posteriore e più in generale il deficit trasversale del mascellare superiore nei pazienti in crescita. Recentemente, alcuni studi hanno mostrato che il dolore potrebbe essere ridotto modificando l'entità delle forze esercitate durante l'espansione palatale.

Obiettivo dello studio: L'obiettivo di questo studio è di valutare l'efficacia di una vite di espansione del mascellare superiore che utilizza forze moderate e continue comparata ad una vite per espansione rapida standard di riferimento, che utilizza forze pesanti e intermittenti. In particolare, in questa tesi sono state confrontate le variabili soggettive, compreso il dolore, in pazienti in stadio prepuberale.

Metodi: Si tratta di uno studio di superiorità, a 2 centri, parallelo a due bracci, con randomizzazione bilanciata ed esaminatore in cieco. Sono stati inclusi pazienti in stadio prepuberale con discrepanza tra le due arcate di almeno 3 mm, per i quali era indicata un'espansione del mascellare superiore. Il dispositivo oggetto dell'indagine clinica era costituito da una vite di espansione che utilizza forze moderate continue (gruppo test, vite di espansione con molle a balestra in nickel titanio). Il dispositivo di confronto era una vite di espansione rapida tradizionale che utilizza forze pesanti intermittenti (gruppo controllo, vite di espansione con guide telescopiche). La variabile di risposta primaria era costituita dalla media della VAS sul dolore calcolata nelle prime 12 settimane di terapia. Sono state valutate anche le scale VAS sulla fonazione, sul grado di difficoltà nell'igiene domiciliare e sulla soddisfazione del paziente ed eventuali complicanze.

Risultati: Sono stati randomizzati ed inclusi nello studio 28 pazienti per il gruppo test e 28 pazienti per il gruppo di controllo. Non ci sono stati ritiri dallo studio. La media della scala VAS per il dolore è risultata 0.3 ± 0.4 nel gruppo test e 0.6 ± 0.5 nel gruppo di controllo. La differenza è stata di -0.3 (95%CI da -0.5 a -0.0 ; $P= 0.017$) a favore del gruppo test. La differenza in dolore è stata particolarmente evidente nella prima settimana (gruppo test 2.2 ± 2.3 ; gruppo di controllo 3.7 ± 2.6 ; differenza -1.5 95%CI da -2.7 a -0.3 ; $P= 0.019$). La media della scala VAS per la fonazione è risultata 0.6 ± 0.7 nel gruppo test e 0.9 ± 0.9 nel gruppo di controllo. La differenza è stata di -0.3 (95%CI da -0.8 a 0.1 ; $P= 0.132$) a favore del gruppo test. La media della scala VAS per il grado di difficoltà nell'igiene è risultata 1.2 ± 1.3 nel gruppo test e 1.1 ± 1.0 nel gruppo di controllo. La differenza è stata di 0.1 (95%CI da -0.5 a 0.7 ; $P= 0.802$) a favore del gruppo controllo. La media della scala VAS per la soddisfazione è risultata 8.7 ± 1.9 nel gruppo test e 8.9 ± 1.5 nel gruppo di controllo. La differenza è stata di -0.1 (95%CI da -1.1 a 0.9 ; $P= 0.813$) a favore del gruppo controllo. Quattro pazienti nel gruppo test e 8 pazienti nel gruppo di controllo hanno mostrato complicanza (OR=0.42, 95%CI da 0.11 a 1.59, $P= 0.200$). Per molte variabili si è osservata differenza tra i due centri.

Conclusioni: I pazienti del gruppo test hanno avvertito un grado minore di dolore, soprattutto in riferimento alla prima settimana successiva all'applicazione dell'espansore. Per le altre variabili non sono state riferite differenze significative tra i due trattamenti. Lo studio è stato registrato nel registro ISRCTN in data 08/11/2016 con il numero ISRCTN18263886.

INTRODUZIONE

Deficit trasversale scheletrico del mascellare superiore

Il deficit trasversale scheletrico del mascellare superiore è un iposviluppo di crescita trasversale del mascellare superiore che spesso si evidenzia clinicamente con: palato stretto, volta palatina alta, morso incrociato monolaterale o bilaterale, affollamento superiore, latero-deviazione funzionale della mandibola (Cozza 2010). La diagnosi di deficit trasversale scheletrico si basa generalmente su una valutazione clinica e radiologica (Sawchuk et al. 2016).

L'eziologia è complessa, multifattoriale e ancora poco conosciuta. Essa comprende fattori genetici e ambientali, come abitudine al succhiamento e corta durata di allattamento al seno (Doğramaci et al. 2017, Schmid et al. 2018).

Una recente revisione sistematica ha valutato la prevalenza di morso incrociato posteriore che è spesso presente in caso di deficit trasversale del mascellare superiore. In generale, essa è risultata del 9.39% in caso di dentizione permanente e dell'11.72% in caso di dentizione mista (Alhammad et al. 2018). Nel caso di dentizione permanente, il morso incrociato posteriore sembra più frequente in Europa (13.08%) piuttosto che in America (7.08%), Africa (7.90%) e Asia (8.27%) ($P = 0.029$), mentre la prevalenza non è risultata diversa nei vari continenti nel caso della dentizione mista ($P = 0.832$).

Il trattamento del deficit trasversale ha l'obiettivo di migliorare la stabilità dentale e scheletrica e l'estetica del sorriso (Sawchuk et al. 2016).

Il trattamento corrente nel bambino o nell'adolescente consiste nell'applicazione di forze ortopediche tali da determinare una espansione lenta o rapida del mascellare superiore (Bishara & Staley 1987). Dopo il completamento del picco di crescita adolescenziale, la sutura palatale diventa progressivamente sinostotica (Alessandri Bonetti et al. 1999). Per questo motivo è importante diagnosticare precocemente il deficit trasversale del mascellare, in modo da migliorare l'efficacia e l'efficienza del trattamento (Sawchuk et al. 2016).

La storia del trattamento di espansione

Westcott per primo, nel 1859, riportò l'utilizzo di forze meccaniche sulle ossa mascellari (Westcott 1859). Il suo dispositivo prevedeva due doppi attacchi separati da una barra telescopica con una vite

all'interno (Figura 1), con l'intenzione di correggere il morso incrociato di una ragazza di quindici anni (Westcott 1959).

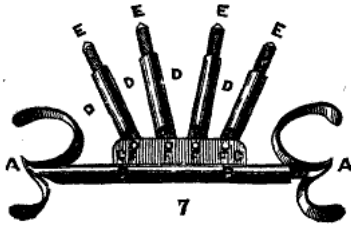


Figura 1. Dispositivo di espansione di Westcott (1859).

Nel 1860, Angell pubblicò un articolo sullo sviluppo della dentatura (Angell 1860). L'Autore descrisse il caso di una paziente con morso incrociato trattato con un'unica apparecchiatura fornita di due viti con opposta direzione di avvitamento, non cementata ma mantenuta in sede dalla pressione esercitata dalle viti stesse (Figura 2). Angell ottenne la soluzione della problematica oclusale in due settimane con un evidente diastema interincisivo, testimonianza dell'avvenuta separazione delle ossa mascellari (Angell 1860). Questo fu il primo caso descritto di espansione mascellare rapida (detta anche espansione palatale rapida) (Timms 1999).

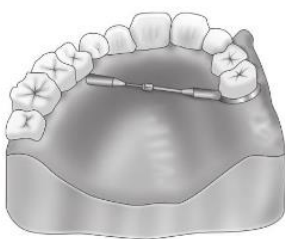


Figura 2. Dispositivo di espansione di Angell (1860).

L'articolo e la teoria di Angell furono duramente contestati, ritenendo inaccettabile l'idea di una distrazione delle ossa mascellari, sia per i rapporti articolari che queste hanno tra loro e con le altre ossa del cranio sia per i possibili danni alle strutture molli e dure della faccia (McQuillen 1860, Cozza 2010).

Nel 1877 Walter Coffin sviluppò una molla con l'obiettivo di effettuare un'espansione lenta del mascellare superiore che prese il nome di *Coffing spring* (Figura 3) (Phulari 2013).



Figura 3: Disegno esplicativo di Coffing spring.

Nel 1893 Goddard presentò un caso di affollamento dentale e sovrapposizione dei due incisivi superiori risolto tramite un'apparecchiatura dotata di vite di espansione, girata due volte al giorno per tre settimane e seguita da un periodo di mantenimento (Goddard 1893).

Dopo cinque anni, nel 1898, Monson pubblicò un articolo in cui affrontò il problema non più legato esclusivamente a condizioni di affollamento dentale, ma esteso alle strutture ossee di tutto il complesso oronasale (Monson 1898, Cozza 2010). Monson, quindi, all'affollamento dentale e alla mancanza di spazio in arcata aggiunse una nuova indicazione per l'uso dell'espansore: la risoluzione di problemi ostruttivi respiratori (Figura 4).

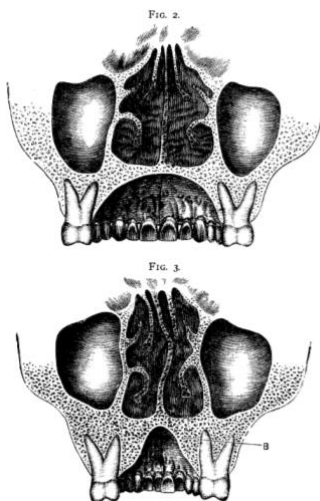


Figura 4. Illustrazione di Monson (1898) sui rapporti tra volta palatina stretta e alta e problemi ostruttivi respiratori.

Monson intuì che la forza dell'espansione deve essere applicata quanto più vicino possibile alla zona di resistenza massima dei mascellari, direttamente sulle pareti interne della volta palatina, costringendo la volta palatale a cedere prima, in maniera da evitare così l'inclinazione vestibolare delle corone e palatale delle radici (Figura 5) (Monson 1898, Cozza 2010).

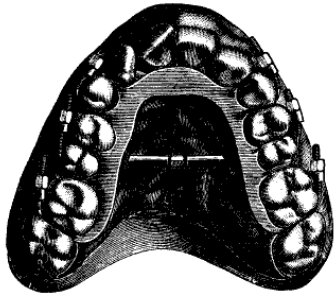


Figura 5. Dispositivo di espansione di Monson (1898).

Nel corso del tempo, l'espansore è stato fissato direttamente ai denti, alle bande collegate ai denti oppure a una struttura che poggiava sulla mucosa del palato (Haas 1961).

Da questo momento in poi si sono susseguiti numerosi Autori, alcuni favorevoli all'espansione rapida, altri all'espansione lenta (Haas 1961, Cozza 2010).

Tra i molteplici apparecchi oggi disponibili per realizzare l'espansione mascellare in modo efficace ed efficiente, in tempi recenti ha conquistato un ruolo di rilievo il *Leaf Expander*, nato nel 2013 dallo sviluppo del precedente dispositivo, l'E.L.A. (Espansore Lento Ammortizzato), dotato di alcune caratteristiche analoghe a quest'ultimo, basate sull'impiego di una molla compressa riattivabile (Lanteri et al. 2018b). Dallo sviluppo della nuova tecnologia sono progressivamente originate numerose varianti di *Leaf Expander*, tutte caratterizzate dalla capacità di realizzare l'espansione del mascellare, in modo predicibile, mediante forze leggere o moderate e continue, predeterminate per intensità, direzione e ammontare della correzione. Il *Leaf Expander* è costituito da una struttura metallica in acciaio Cr-Co, dotata di una vite centrale la cui attivazione genera la compressione di due o più molle a balestra in nichel-titanio (Lanteri et al. 2018b). All'apparenza è molto simile ad un espansore rapido, tuttavia l'azione della vite del *Leaf Expander* genera la compressione delle molle a balestra in nichel-titanio e nella successiva fase di disattivazione le molle recuperano le dimensioni iniziali, determinando l'espansione calibrata dell'arcata superiore. Le caratteristiche strutturali più comuni del *Leaf Expander* prevedono l'impiego di due bande poste preferibilmente sui secondi molari

decidui, se utilizzato in epoca ancora sufficientemente lontana dalla permuta, o sui primi molari permanenti, se in epoca prossima al completamento della permuta (Lanteri et al. 2018b). La vite da 11 mm × 12 mm × 4 mm è facilmente adattabile ad un palato stretto. Esso determina una espansione massima di 6 mm attivando (cioè comprimendo) la molla che genera una forza leggera e costante di circa 450 g oppure moderata e costante di 900 g (Lanteri et al. 2016). La balestre sono preattivate in laboratorio per fornire 3 mm di espansione. La vite viene bloccata con legature metalliche o con una speciale graffetta che viene rimossa dopo la cementazione (Figura 6). L'attivazione viene effettuata dall'odontoiatra con 10 quarti di giro della vite al mese (corrispondenti ad un'espansione di 1 mm) fino al completamento dell'espansione (massimo 6 mm). L'espansione attiva può durare fino a 6 mesi e dopo l'espansore viene lasciato in sede passivamente per almeno 3 mesi per evitare una recidiva (Lanteri et al. 2016).

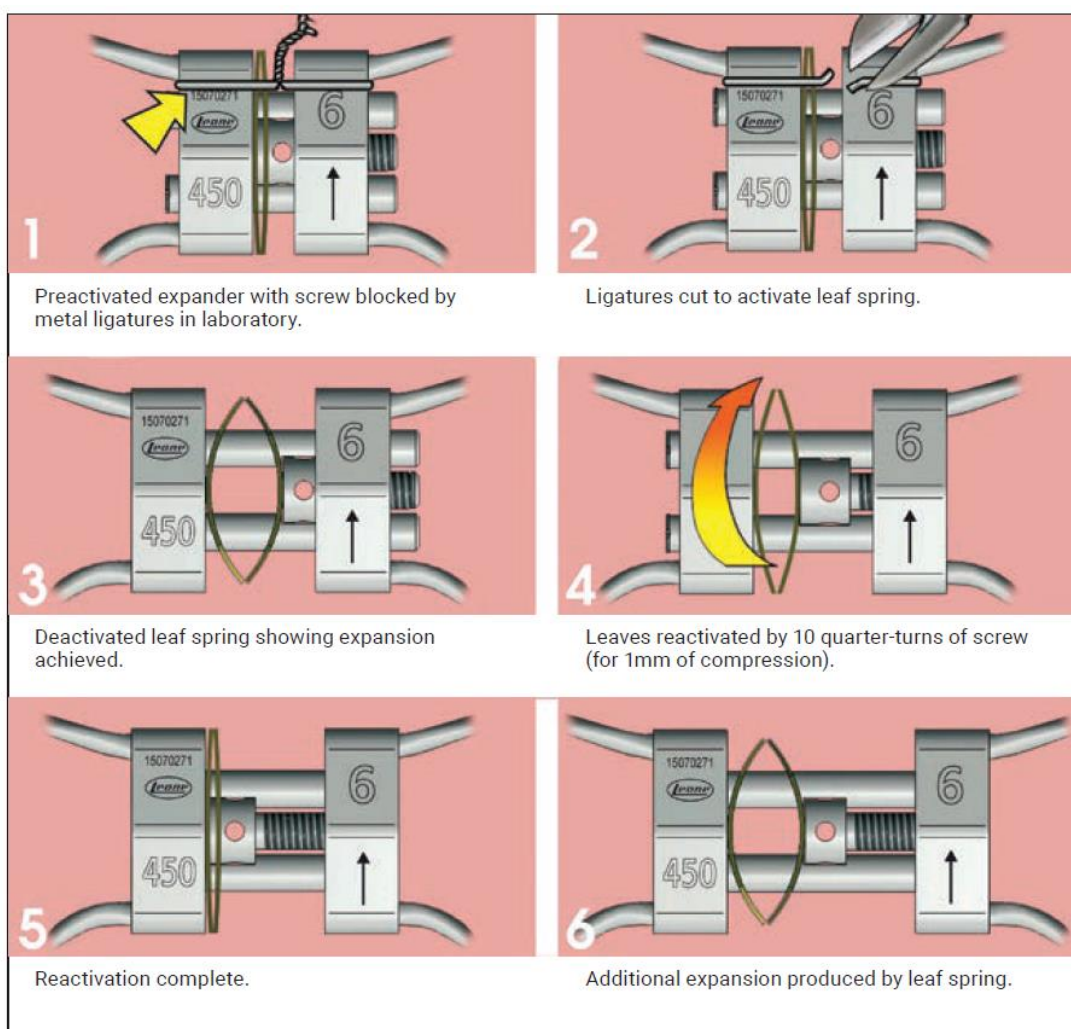


Figura 6. Fasi di attivazione dell'espansore Leaf (Lanteri et al. 2016).

Effetti dell'espansione

Nel 1958 Debbane verificò e descrisse, tramite indagini ai raggi X e reperti istologici sul gatto, come l'apertura della sutura intermassellare dopo il trattamento è massima in corrispondenza della premaxilla e si riduce progressivamente in direzione antero-posteriore verso le ossa palatine (Debbane 1958). Inoltre, successivamente all'espansione, nuova formazione di osso riempie l'apertura della sutura intermassellare (Debbane 1958).

Haas nel 1961 sperimentò sui maiali un espansore palatale in acrilico, tagliato in due parti simmetriche, con vite centrale lungo la linea mediana, ancorato sulle facce linguali di quattro denti per ogni emiarcata (Haas 1961). L'attivazione totale ottenuta dalla vite era tra i 12 e i 15 mm in dieci giorni e i risultati furono piuttosto incoraggianti: aumento di 15 mm della larghezza d'arcata mascellare in sole due settimane, aumento del perimetro d'arcata mandibolare che segue spontaneamente quello mascellare, apertura della sutura palatale, aumento della capacità intranasale (Haas 1961).

Dati i risultati, l'Autore decise di selezionare dieci pazienti con insufficienza respiratoria e/o iposviluppo del mascellare e di applicare loro l'espansore rapido (Figura 7).

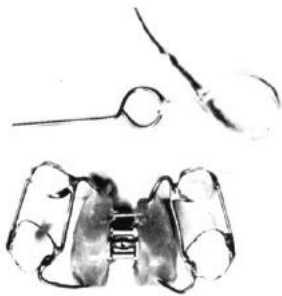


Figura 7. Espansore di Haas (1961) con la chiavetta utilizzata per girare la vite.

Lo stesso Autore propose il primo schema per la gestione clinica dell'espansore (Haas 1961).

1. Eseguire alla poltrona dopo la cementazione un giro di vite completo (un quarto di giro ogni cinque minuti). Un giro completo dava circa 1 mm di espansione.
2. Istruire il genitore ad attivare in maniera corretta la vite facendogli fare l'ultimo quarto di giro.
3. Applicare un filo alla chiave per evitarne l'ingestione o l'inspirazione accidentale.

4. Effettuare nei giorni seguenti un quarto di giro al mattino ed uno la sera fino ad ottenere una corretta ampiezza palatale.
5. Eseguire controlli periodici del paziente dopo 7, 10, 14, 18 e 21 giorni.
6. Trattare in eccesso prevenendo piccole recidive.
7. Una volta finita l'espansione, bloccare la vite centrale con una legatura per evitare che questa torni indietro.
8. Mantenere l'espansore nel cavo orale come contenzione passiva per almeno tre mesi.
9. Sostituire l'espansore con una placca in resina da utilizzare come contenzione.

I pazienti raramente riportarono discomfort, riferirono un miglioramento della respirazione nasale e una leggera pressione ai processi alveolari e alla volta palatina, talvolta alle ossa frontale e nasale, talvolta alle suture zigomatico-mascellare e zigomatico-temporale (Haas 1961). In alcuni casi si evidenziò una leggera ipertrofia della mucosa palatale imputabile all'apertura della sutura.

Sovrapponendo i tracciati effettuati sulle teleradiografie del cranio in proiezione postero-anteriore, prima e dopo il trattamento, si evidenziarono numerosi cambiamenti (Figura 8).

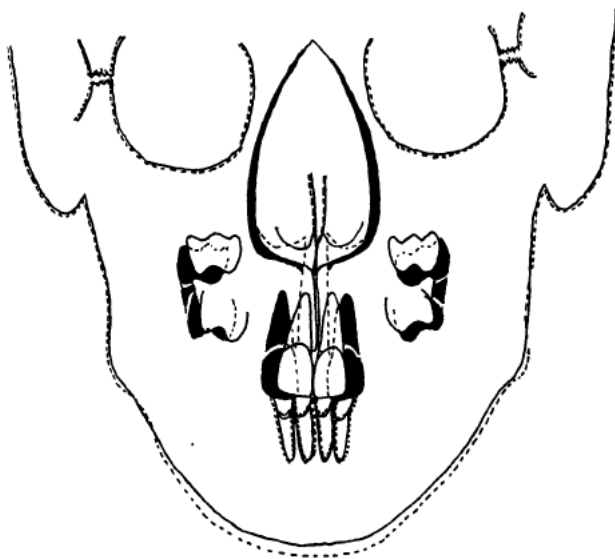


Figura 8. Le linee tratteggiate e le aree scure indicano i cambiamenti verificatesi a seguito del trattamento (Haas 1961).

In particolare, si dimostrò una notevole apertura della sutura mascellare con aumento della capacità intranasale (Haas 1961). L'apertura della sutura intermascellare era triangolare, con la base a livello

degli incisivi superiori e l'apice a livello del naso. Si osservò anche uno spostamento laterale del processo alveolare e dei denti posteriori e un abbassamento della volta palatina. I denti mandibolari seguirono i denti mascellari inclinandosi in senso vestibolare.

Haas descrisse un ciclo di apertura del diastema interincisivo, particolarmente didattico, costituito da quattro fasi (Figura 9) (Haas 1961):

La prima fase è la situazione prima del trattamento; durante la seconda fase con l'attivazione della vite, le radici degli incisivi divergono più delle corone e il diastema che si forma tra i due incisivi centrali è circa la metà della distanza determinata dell'apertura della vite.

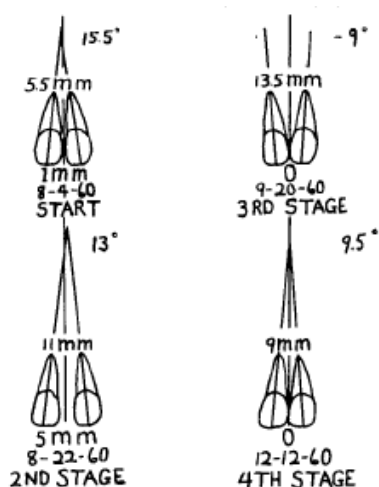


Figura 9. Apertura del diastema interincisivo secondo le quattro fasi di Haas (Haas 1961).

Nella terza fase, alla fine dell'attivazione, le radici continuano a divergere mentre le corone si inclinano verso la linea mediana; nella quarta fase, una volta chiuso il diastema a livello delle corone, le radici cominciano a muoversi mesialmente facendo riassumere agli incisivi la loro posizione originale (Haas 1961).

Questo comportamento degli incisivi si può spiegare con l'esistenza delle fibre trasversali: nella seconda fase le fibre sarebbero stirate e siccome si trovano prevalentemente nel terzo coronale delle radici riaccorciandosi provocherebbero prima il riavvicinamento della parte più coronale delle radici e successivamente il riavvicinamento della parte più apicale (Haas 1961).

Per quanto concerne l'effetto sui tessuti molli, i risultati di una recente revisione sistematica sull'espansione rapida del mascellare superiore suggeriscono che aumenta in modo significativo la

larghezza nasale, quella buccale e quella del filtro superiore (Huang et al. 2018). Inoltre, è aumentata la distanza dal labbro inferiore alla linea E (Huang et al. 2018).

Uno studio randomizzato ha mostrato una riduzione dell'alitosi nel gruppo trattato con espansione rapida del mascellare (Sezen Erhamza & Ozdiler 2018) e un altro studio randomizzato ha evidenziato un miglioramento della funzione olfattiva (Ottaviano et al. 2018).

Confronto tra le terapie: analisi della letteratura

L'espansione del mascellare superiore è una procedura clinica molto comune per trattare il *cross-bite* latero-posteriore e più in generale il deficit trasversale del mascellare superiore nei pazienti in crescita (Thilander et al. 1984, Kuroi & Berglund 1992, Needleman et al. 2000, Korbmacher et al. 2005, Lione et al. 2013, Cannavale et al. 2018).

Gli espansori possono essere molto diversi tra loro. Possono essere fissi o mobili, possono avere una diversa rapidità di espansione (da 2 settimane a svariati mesi) con relativa variabilità di forze applicate, possono essere attivati dal paziente o dall'operatore, possono avere diversa forma, ancorarsi su diversi denti, sui tessuti o su impianti (Alessandri Bonetti et al. 1999, Zuccati et al. 2013, Agostino et al. 2014, Perillo et al. 2014, Zhou et al. 2014, Cerruto et al. 2017, de Almeida et al. 2017, Feldmann & Bazargani 2017, Krüsi et al. 2019).

Recentemente, una revisione sistematica ha mostrato che gli espansori fissi ottenevano più frequentemente una correzione del *cross-bite* rispetto a quelli mobili e ottenevano una più grande espansione molare (Agostino et al. 2014).

Nell'espansione del mascellare superiore con espansori fissi si registrano talvolta effetti collaterali quali dolore, non apertura della sutura intermascellare e ulcerazioni orali (Schuster et al. 2005, De Felipe et al. 2010, Baldini et al. 2015), specialmente quando l'espansione rapida è effettuata in epoca puberale o post-puberale. La percezione del dolore riguarda quasi la totalità dei pazienti, è maggiore nei primi tre giorni di attivazione ed è normalmente descritta come leggera o moderata (Needleman et al. 2000, Cossellu et al. 2019). Il dolore sembra essere in relazione alla reazione infiammatoria che si genera durante l'apertura della sutura mediana e in relazione alla compressione esercitata sul legamento parodontale (Joviliano et al. 2008). Raramente sono stati descritti mal di testa e vertigini (Halicioğlu et al. 2012). Uno studio randomizzato ha mostrato una riduzione del dolore con l'utilizzo di ketoprofene (Cossellu et al. 2019).

Razionale dell'indagine clinica

Recentemente, alcuni studi hanno mostrato che il dolore potrebbe essere diminuito modificando il numero di attivazioni giornaliere durante l'espansione palatale (Gecgelen et al. 2012, Halicioğlu et al. 2012, Baldini et al. 2015). In questi studi sono stati generalmente utilizzati espansori che utilizzano forze pesanti e intermittenti e sono pochi gli studi prospettici che confrontino l'efficacia e gli effetti collaterali di questi dispositivi con dispositivi analoghi in grado di sviluppare forze moderate e continue. Gli studi randomizzati che hanno confrontato diverse velocità di espansione non hanno evidenziato differenze significative nell'efficacia del trattamento (Ramoglu & Sari 2010, Martina et al. 2012). Anche recenti revisioni sistematiche hanno mostrato che la riduzione di cross-bite e l'aumento della dimensione trasversale del mascellare sono simili utilizzando espansioni rapide e lente (Agostino et al. 2014, Bucci et al. 2016). Sono stati poco indagati invece gli aspetti soggettivi e le complicanze.

In letteratura è presente uno studio retrospettivo che ha confrontato una vite che produce un'espansione rapida che sviluppa forze pesanti e intermittenti attivata quotidianamente dai genitori del paziente con una vite che produce un'espansione più lenta che sviluppa forze moderate e continue attivata dall'odontoiatra (Gianolio et al. 2014). Un altro studio retrospettivo ha recentemente confrontato un espansore rapido, un espansore lento e un espansore che non deve essere attivato dal paziente che sviluppa forze moderate e continue (Lanteri et al. 2018a).

Quest'ultimo, espansore che prende anche il nome di espansore *Leaf Expander*, è simile a un espansore palatale rapido convenzionale (Lanteri et al. 2016). Tuttavia, invece della classica vite centrale presenta una molla a balestra in nichel-titanio che riprende la sua forma a seguito dell'attivazione, determinando una calibrata espansione del mascellare superiore (Lanteri et al. 2016). Generalmente il *Leaf Expander* è ancorato ai denti decidui in modo da lasciare espandere spontaneamente i primi molari permanenti (Lanteri et al. 2016). Il *Leaf Expander* potrebbe presentare alcuni vantaggi, come la riduzione del dolore e delle complicanze e un utilizzo che non richiede la collaborazione dei genitori del paziente.

Il presente studio clinico randomizzato (RCT) segue le linee guida del Consort 2010 e dello Spirit 2013 (Moher et al. 2010, Chan et al. 2013).

Obiettivi dello studio

L'obiettivo di questo RCT è di valutare l'efficacia di una vite di espansione del mascellare superiore che utilizza forze moderate e continue rispetto a quella di una vite per espansione rapida standard di riferimento che utilizza forze pesanti intermittenti in pazienti in stadio prepuberale. In particolare, in questo studio sono state confrontate le variabili soggettive quali il dolore, la fonazione, la difficoltà a condurre le manovre d'igiene orale domiciliare, il grado di soddisfazione del paziente e dei genitori e le complicanze nelle prime 12 settimane dall'applicazione dell'espansore.

MATERIALI E METODI

Descrizione del disegno dello studio clinico

Si tratta di uno studio di superiorità, a due centri, parallelo a due bracci, con esaminatore in cieco, con randomizzazione bilanciata. Lo studio no-profit si è svolto in due centri universitari italiani. Il centro coordinatore è rappresentato dall'Università degli Studi di Firenze. L'altro centro è rappresentato dall'Università di Roma Tor Vergata. Lo studio è stato registrato nel registro ISRCTN in data 08/11/2016 con il numero ISRCTN18263886.

Criteri di elezione dei partecipanti

Sono stati inclusi pazienti in stadio prepuberale, con discrepanza tra le due arcate di almeno 3 mm, per i quali era indicata un'espansione del mascellare superiore e che presentassero in arcata i primi molari permanenti superiori e inferiori e i secondi molari decidui superiori (fase di dentatura mista precoce o mista intermedia) (Franchi et al. 2008). La diagnosi di contrazione dell'arcata superiore è stata eseguita sui modelli in gesso delle arcate, misurando la discrepanza trasversale posteriore. Tale misurazione deriva dalla differenza tra il diametro trasversale intermolare superiore (distanza tra le fosse centrali dei primi molari permanenti superiori) e il diametro trasversale intermolare inferiore (distanza tra le cuspidi disto o centro-vestibolari dei primi molari permanenti inferiori). Per le misurazioni è stato utilizzato un calibro di precisione a punte sottili. Per poter essere arruolati nello studio i pazienti dovevano presentare una discrepanza trasversale posteriore negativa maggiore di 3 mm. La diagnosi è stata completata da un'analisi cefalometrica su teleradiografia latero-laterale e postero-anteriore.

La maturità scheletrica è stata determinata utilizzando il metodo della maturazione delle vertebre cervicali verificato sulla teleradiografia latero-laterale (Baccetti et al. 2002).

Criteri di esclusione erano:

- età maggiore di 14 anni;
- età minore di 5.5 anni;
- dentatura decidua o dentatura mista tardiva o dentatura permanente;
- stadio di maturazione delle vertebre cervicali CS3 o successivo;
- assenza dei secondi premolari superiori (valutata su ortopantomografia iniziale);

- malattia parodontale;
- malattie neurologiche;
- allergia al nichel
- sindromi o malattie sistemiche;
- palatoschisi;
- pazienti irradiati in area testa-collo;
- pazienti che avevano effettuato chemioterapia o terapia immunosoppressiva nei precedenti 5 anni;
- pazienti impossibilitati ad essere seguiti per almeno 1 anno.

Centri di studio e considerazioni etiche

Lo studio è stato condotto in accordo con i principi etici che hanno la loro origine nella Dichiarazione di Helsinki, con i principi di buona pratica clinica in materia di indagini cliniche di dispositivi medici e con le prescrizioni normative applicabili.

Gli investigatori hanno spiegato le caratteristiche di questo studio clinico ai pazienti e ai loro genitori, chiarendo i benefici, i potenziali pericoli e ogni eventuale complicanza cui potevano incorrere i partecipanti allo studio. Ai pazienti e ai loro genitori è stata data l'opportunità di leggere un opuscolo informativo prima di firmare il modulo di consenso informato. Il modulo di consenso informato è stato firmato e datato da almeno uno dei due genitori o tutori prima di iniziare lo studio. I partecipanti e i loro genitori (o tutori) sono stati anche informati che potevano ritirarsi dallo studio in ogni momento.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Pediatrico AOU Meyer di Firenze (Num. 57/2016 del 28/04/2016) e dal Comitato Etico Indipendente (CEI) Fondazione PTV "Policlinico Tor Vergata" di Roma (Num. 6/16 del 15/01/2016).

Le viti di espansione del mascellare superiore sono state fornite gratuitamente dalla Leone S.p.A. Sesto Fiorentino, Firenze.

Le decisioni riguardanti il disegno dello studio, la raccolta dei dati, l'analisi statistica, la pubblicazione e la preparazione dell'articolo sono dipese unicamente dagli autori e lo sponsor non ha avuto alcun ruolo su di esse.

Lo studio si è svolto in due centri Universitari: l'ambulatorio Ortodonzia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi di Firenze e l'ambulatorio di Ortodonzia del Policlinico di Roma Tor Vergata.

Interventi e dispositivi medici

L'espansione dell'arcata superiore è stata eseguita mediante espansori con disegno tipo *butterfly* (Cozza et al. 1999) costruiti con due diverse tipologie di viti da espansione, i cui bracci laterali sono stati saldati su bande applicate sui secondi molari decidui superiori.

Prima dell'inizio della terapia è stato registrato il genere, l'età, la formula dentaria, la presenza di *cross-bite* mono o bilaterale, la distanza intermolare e intercanina, la tipologia della malocclusione (classe molare e canina, classe scheletrica, divergenza facciale). Sono state prese due impronte del paziente per approntare i modelli di gesso delle arcate dentarie. Sono state eseguite anche una ortopantomografia e le teleradiografie latero-laterale e postero-anteriore.

Prima del trattamento i pazienti sono stati inclusi in un programma d'igiene orale che prevedeva un'igiene orale professionale comprensiva d'istruzioni di igiene orale domiciliare.

La busta con il codice di randomizzazione è stata aperta al momento della preparazione del dispositivo di espansione.

Il dispositivo oggetto dell'indagine clinica era una vite da espansione che utilizza forze moderate continue (vite di espansione con molle a balestra in nickel titanio A2704 - *Leaf Expander* - Leone S.p.A.). Il dispositivo di confronto era una vite di espansione rapida tradizionale che utilizza forze pesanti intermittenti (vite di espansione con guide telescopiche A2620 - Leone S.p.A.)

Per quanto riguarda il *Leaf Expander*, sono state utilizzate viti che sviluppano 900 gr di forza. Quando l'espansore tornava dal laboratorio era necessario tagliare la legatura metallica che bloccava la vite preattivata, per sviluppare i 900 gr di forza. Una espansione di 3.0 mm o 4.5 mm (a seconda che si usi la vite da 6 mm o 10 mm) è stata raggiunta in circa 2-3 mesi. E' stato fatto un controllo ogni 2 settimane per monitorare la disattivazione della molla. La molla era riattivata in base alla quantità di espansione necessaria.

Per quanto riguarda la gestione clinica dell'espansore con vite di espansione con guide telescopiche A2620, che rappresenta il controllo, l'attivazione della vite è stata eseguita dai genitori del paziente, che erano istruiti a utilizzare, la sera prima di coricarsi, un'apposita chiavetta per un quarto di giro al giorno (che corrisponde a 0.2 mm di espansione). La forza sviluppata era di circa 2.4 Kg (Camporesi et al 2013). I pazienti sono stati controllati ogni 2 settimane (durante le quali venivano effettuati circa 3 mm di espansione) fino al raggiungimento dell'espansione desiderata.

Una volta applicato l'espansore sono stati consegnati ai pazienti i questionari da compilare a casa e da riportare alle successive visite di controllo, ogni 2 settimane, per tutta la fase di espansione attiva. Per entrambi i protocolli il termine della espansione è stato considerato raggiunto quando le cuspidi palatine dei secondi molari decidui superiori arrivavano in contatto con le cuspidi vestibolari dei secondi molari decidui inferiori. Gli espansori sono stati poi lasciati in sede, per essere rimossi in seguito, a un anno dall'inizio della terapia. Dal termine della fase di espansione attiva fino alla rimozione dell'espansore i pazienti sono stati controllati una volta al mese fino al raggiungimento della fine dello studio (un anno dall'inizio della terapia).

Ad un anno dall'inizio della terapia sono state prese nuovamente due impronte del paziente e preparati i modelli di gesso delle arcate dentarie. Sono state effettuate anche le teleradiografie latero-laterale e postero-anteriore.

In questo studio l'attivazione delle viti che generano forze pesanti e intermittenti è stata gestita dai genitori, mentre l'attivazione delle viti che producono forze moderate e continue è stata eseguita dal clinico. Un genitore veniva istruito sulla procedura di attivazione della vite mediante apposita chiavetta al momento della cementazione dell'espansore; il clinico verificava l'apprendimento della procedura di attivazione da parte del genitore; l'attivazione della vite doveva essere eseguita sempre e soltanto da questo genitore; le attivazioni giornaliere dovevano essere documentate su apposito diario clinico che il genitore doveva portare con sé ai controlli.

Le più frequenti complicazioni potevano essere: dolore, ulcerazioni orali da sfregamento o pressione eccessiva del corpo della vite o dei bracci laterali sulla mucosa palatina e decementazione dell'espansore. Il dolore è generalmente limitato ad un fastidio temporaneo sui denti di ancoraggio o a livello della sutura medio-palatina al momento della attivazione della vite o della molla dell'espansore e pertanto non era previsto alcun intervento farmacologico. Il trattamento dei decubiti in fase precoce prevedeva, oltre alle manovre di igiene domiciliare e sciacqui con collutori a base di acido ialuronico, l'uso di applicazione topica di gel con clorexidina allo 0.2% per 15 giorni. I pazienti dovevano avvisare immediatamente il curante se avvertivano mobilità dell'espansore. Se l'espansore si decementava totalmente o parzialmente doveva essere ricementato il prima possibile.

La registrazione delle deviazioni dal protocollo clinico è stata effettuata dagli investigatori coinvolti in ciascun centro, che segnalavano nelle schede di raccolta dei dati il tipo e la natura della deviazione. In ogni caso, gli esaminatori dovevano comunque, nei limiti del possibile, raccogliere i dati clinici e strumentali dei pazienti che avevano deviato dal protocollo clinico stabilito.

Nelle Figure 10 e 11 è rappresentato un caso trattato con *Leaf Expander*, mentre nelle Figure 12 e 13 è rappresentato un caso trattato con la vite di controllo.

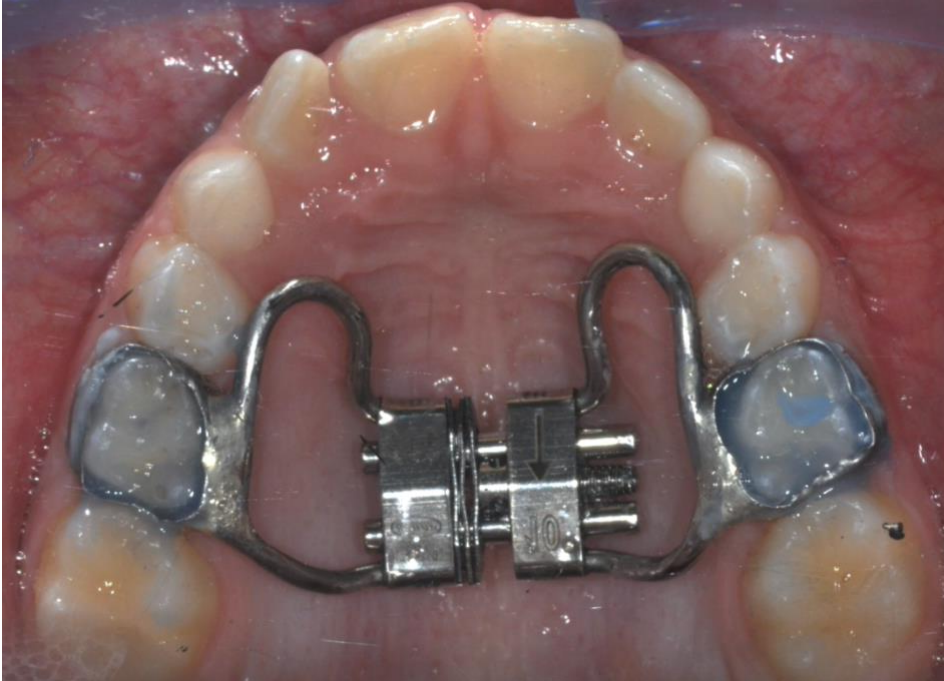


Figura 10. Un caso con Leaf Expander appena cementato.



Figura 11. Lo stesso caso di Figura 10 alla fine dell'espansione attiva.

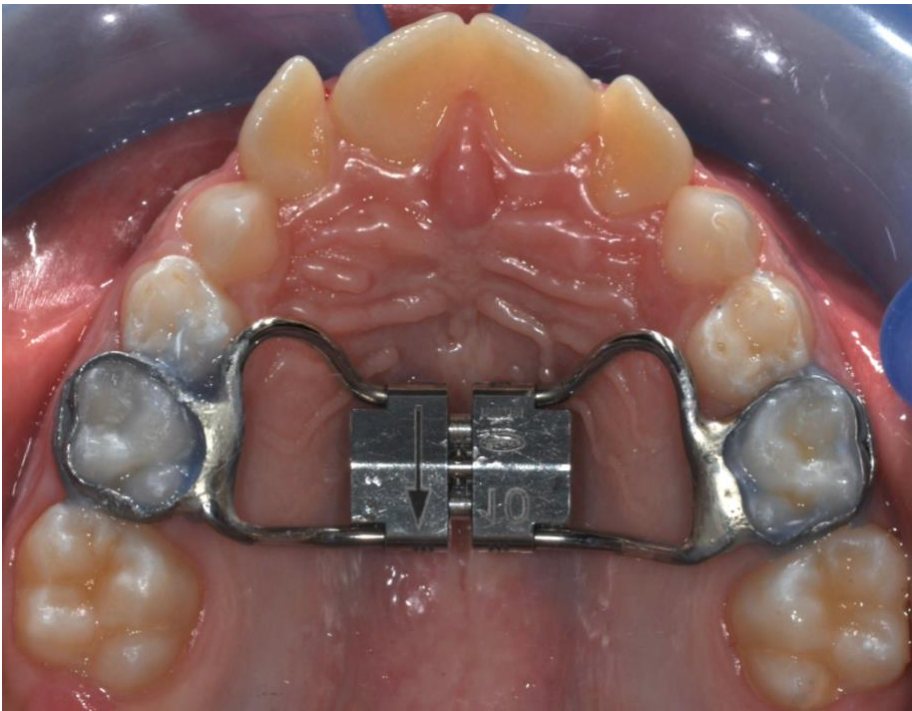


Figura 12. Un caso con vite di controllo appena cementato.

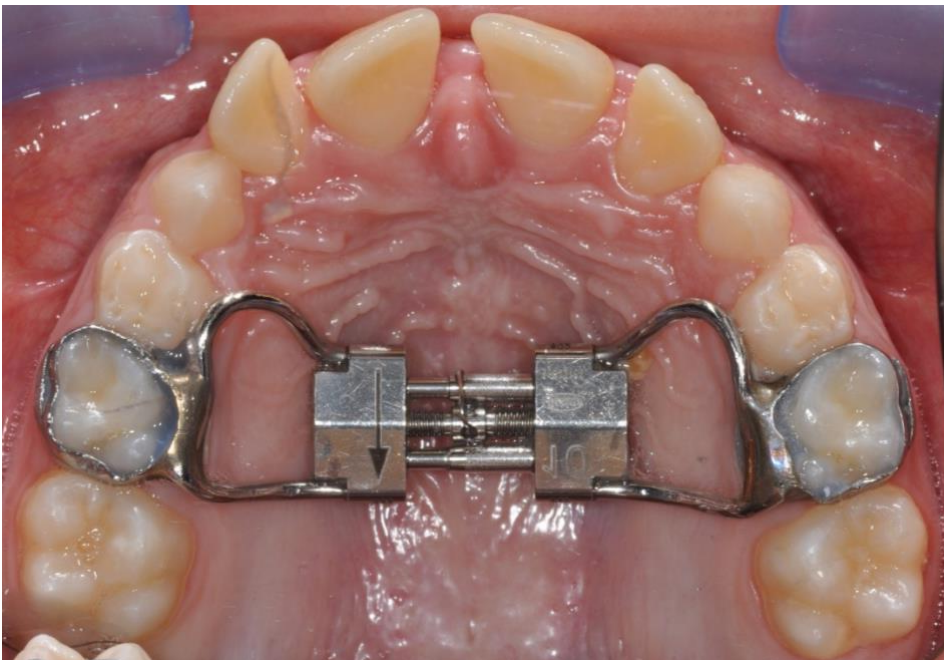


Figura 13. Lo stesso caso di Figura 12 alla fine dell'espansione attiva.

Variabili risposta

Gli *endpoint* primari dello studio sono stati la variazione del diametro trasversale intermolare superiore tra la misurazione al baseline e a un anno dall'inizio della terapia e il dolore misurato con una scala VAS nelle prime 12 settimane.

Gli *endpoint* secondari erano rappresentati dalla difficoltà a parlare e a tenere pulito l'espansore nelle prime 12 settimane, dalla soddisfazione del paziente e dei genitori a un anno dall'inizio della terapia e dalle altre misurazioni effettuate sui modelli e sulle radiografie del paziente.

Subito dopo la cementazione dell'espansore è stato fornito ai pazienti un questionario comprensivo delle VAS per il dolore, per la difficoltà a parlare e per la difficoltà a tenere pulito l'espansore. Sia i pazienti sia i loro genitori sono stati istruiti sulle modalità di compilazione del questionario. Le VAS sono state registrate una volta la settimana, per 12 settimane.

Le VAS consistevano in scale da 0 a 10. Nel caso del dolore, 0 corrispondeva a "nessun dolore" e 10 al "peggior dolore immaginabile". Per facilitare l'interpretazione è stata utilizzata anche la *Faces Pain Scale*. Nel caso della difficoltà a parlare, 0 corrispondeva a "nessuna difficoltà" e 10 alla "maggiore difficoltà immaginabile". Nel caso della pulizia dell'espansore, 0 corrispondeva a "nessuna difficoltà" e 10 alla "maggiore difficoltà immaginabile" nella pulizia dell'espansore (Figura 14). Anche la soddisfazione del paziente e del genitore coinvolto sono state misurate con una VAS in cui 0 significa "massima insoddisfazione" e 10 "massima soddisfazione" per il risultato raggiunto. Sono state registrate anche le complicazioni riportate dai pazienti e dai loro genitori, in particolare decubiti e decementazioni dell'espansore.

La presente tesi si occupa degli aspetti soggettivi di questo studio. Gli aspetti oggettivi di efficacia di espansione saranno valutati in uno studio successivo.

Successivamente a questa tesi, l'espansione del mascellare superiore sarà valutata radiograficamente e sui modelli di studio all'inizio del trattamento e dopo 1 anno di follow-up.

I modelli in gesso delle arcate superiore e inferiore verranno registrate con uno scanner tridimensionale (D800, 3Shape A/S, Copenhagen, Denmark). Le misurazioni sui modelli scannerizzati verranno eseguite con un software specifico (3shape-ScanItOrthodontics™ 2010-2p3, 3Shape A/S) e saranno le seguenti (Cozza et al. 2007):

- diametro trasversale intermolare superiore: distanza tra le fosse centrali dei primi molari permanenti superiori;

- diametro trasversale intermolare inferiore: distanza tra le cuspidi disto-vestibolari dei primi molari permanenti inferiori;
- discrepanza trasversale posteriore: differenza tra il diametro trasversale intermolare superiore e il diametro trasversale intermolare inferiore;
- diametro trasversale intercanino superiore: distanza tra i punti di contatto mesiali sul lato linguale tra canini decidui e incisivi laterali permanenti superiori;
- diametro trasversale intercanino inferiore: distanza tra le cuspidi dei canini decidui inferiori;
- discrepanza trasversale anteriore: differenza tra il diametro trasversale intercanino superiore e il diametro trasversale intercanino inferiore;
- superficie palatina (Lione et al. 2015);
- volume palatino (Lione et al. 2015);
- torque dei primi molari permanenti superiori (Huanca Ghislanzoni et al. 2013).

Sulla teleradiografia in proiezione latero-laterale saranno eseguite le seguenti misurazioni angolari:

- S-N-A;
- S-N-B;
- A-N-B;
- SN-Piano Mandibolare;
- Piano Palatino-Piano Mandibolare.

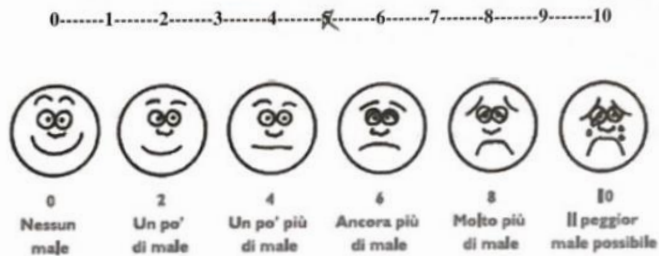
Sulla teleradiografia in proiezione postero-anteriore saranno eseguite le seguenti misurazioni (Cameron et al 2002):

- ampiezza mascellare superiore: distanza tra i punti più profondi sulla superficie esterna del mascellare superiore nella zona di passaggio verso il processo zigomatico;
- ampiezza intermolare superiore: distanza tra i punti più prominenti della superficie vestibolare dei primi molari permanenti superiori;
- ampiezza intermolare inferiore: distanza tra i punti più prominenti della superficie vestibolare dei primi molari permanenti inferiori.

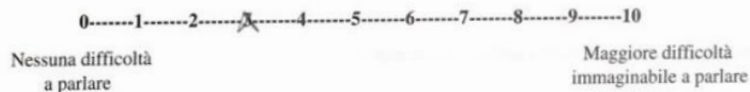
Tutte le misurazioni cefalometriche verranno eseguite con un software specifico (Viewbox 3.1, dHAL Software, Kifissia, Greece) dopo digitazione dei punti cefalometrici con un digitalizzatore (Numonics, Lansdale, Pa).

La preghiamo di compilare questo questionario assieme a suo figlio una volta alla settimana e di portarlo ad ogni visita odontoiatrica.

Dovrete tracciare un segno con una penna in corrispondenza della risposta. Ad esempio, se nella prima settimana è stato riscontrato un dolore elevato si potrà fare una X con la penna in corrispondenza del punteggio 8 o 9.



Come per il dolore, verrà utilizzata un'altra scala simile per misurare la difficoltà a parlare dovuta alla presenza dell'apparecchio palatale. Ad esempio, nel caso che ci sia una piccola difficoltà a parlare si potrà fare una X in corrispondenza del punteggio 1 o 2.



Allo stesso modo, un'altra scala misurerà la difficoltà a tenere pulito l'apparecchio. Ad esempio, se risulterà quasi impossibile tener pulito l'apparecchio palatale si potrà fare una X in corrispondenza del punteggio 9 o 10.

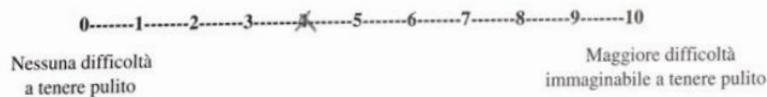


Figura 14. Una pagina di un questionario con riferimento alla prima settimana dopo la cementazione dell'espansore.

Dimensione campionaria

Per mettere in evidenza una differenza tra i due trattamenti di 1.5 punti nella scala VAS sul dolore, considerando una deviazione standard di 1.87 punti (Baldini et al. 2015), un livello di significatività a due code del 5% e una potenza dell'80% era necessaria una dimensione campionaria di 56 pazienti (28 per trattamento), tenendo conto della possibilità che ci fosse una percentuale del 10% di ritiri dallo studio. Sono stati arruolati 28 pazienti (14 per ogni trattamento) in ciascun centro.

Sequenza di randomizzazione

E' stata utilizzata una lista di numeri casuali generata al computer per allocare i pazienti ai trattamenti. E' stata utilizzata una randomizzazione a blocchi in modo da assegnare lo stesso numero di pazienti a ciascun trattamento nei due centri.

Allocation concealment

La sequenza di allocazione è stata occultata da parte dello statistico (Michele Nieri), che ha utilizzato a questo scopo delle buste opache e chiuse, sequenzialmente numerate per ognuno dei due centri. Le buste sono state aperte dagli operatori solo al momento della preparazione dell'espansore.

Cieco

Gli operatori non potevano essere in cieco sulla terapia effettuata. Il paziente e i genitori non sapevano se il dispositivo utilizzato era quello test o di controllo. Tuttavia, non potevano essere in cieco, perché potevano osservare il dispositivo, che richiedeva tra l'altro modalità di attivazione diverse. L'esaminatore dei modelli e delle radiografie non sarà a conoscenza del dispositivo utilizzato e sarà dunque in cieco rispetto al trattamento. Le complicazioni sono state registrate e trattate dagli operatori che non erano in cieco sul dispositivo adottato. Per le variabili considerate in questa tesi lo studio non poteva essere in cieco visto che le variabili riferite al questionario erano compilate dal paziente e dai genitori che non erano in cieco sul trattamento utilizzato.

Analisi statistica

La statistica descrittiva è stata eseguita utilizzando medie e deviazioni standard per le variabili quantitative e frequenza e percentuale per le variabili qualitative.

Per le scale VAS (dolore, fonazione, igiene, soddisfazione) sono stati utilizzati dei modelli lineari considerando il centro un effetto fisso. La variabile esplicativa è stata il trattamento (test vs controllo) e la variabile risposta è stata la media delle 12 misurazioni (una per settimana) delle VAS. L'interazione tra il trattamento ed il centro è stata considerata nei modelli soltanto se statisticamente significativa.

Analoghi modelli lineari sono stati approntati anche per le scale VAS della prima, seconda, terza e quarta settimana e per la media dalla quinta alla dodicesima settimana, al fine di rendere evidenti delle differenze tra i trattamenti in un arco temporale più stretto.

La presenza di complicazioni è stata analizzata utilizzando delle regressioni logistiche, considerando anche il centro. I termini d'interazione sono stati aggiunti ai modelli solo se significativi.

Per ogni modello statistico studiato sono stati forniti la stima dell'effetto del trattamento (la stima della differenza tra i due trattamenti impiegati), il P-value e l'intervallo di confidenza al 95%.

Nel caso d'interazione, sono stati riportati dei grafici di interazione per analizzare più in dettaglio il diverso andamento nei due centri.

L'analisi statistica è stata effettuata secondo la modalità *intention to treat*. L'unità di analisi era rappresentata dal paziente.

Per quanto concerne le misure riguardanti l'espansione (non considerate in questa tesi), sarà utilizzata come covariata la misura iniziale. La variabile esplicativa sarà il trattamento (test vs controllo) e la variabile risposta sarà costituita dalla differenza tra il valore finale e il valore di partenza. Saranno testate anche le interazioni tra il trattamento e il centro e tra il trattamento e la covariata, ma saranno aggiunte ai modelli soltanto in caso di significatività statistica.

RISULTATI

Partecipanti

Cinquantasei pazienti sono stati arruolati nello studio e allocati in modo randomizzato ai due trattamenti. Ventotto pazienti sono stati allocati al gruppo test (vite di espansione con molle a balestra, *Leaf expander*, che sviluppa forze moderate continue) e 28 pazienti sono stati allocati al gruppo di controllo (vite di espansione con guide telescopiche che sviluppa forze pesanti e intermittenti). Ventotto pazienti, 14 per gruppo, sono stati trattati nel centro di Firenze e 28 pazienti, 14 per gruppo, sono stati trattati nel centro di Roma.

I pazienti sono stati reclutati e trattati nei due centri universitari di Firenze e di Roma da ottobre 2016 a novembre 2018. L'ultimo follow-up a 12 mesi è stato effettuato a novembre 2019.

Le caratteristiche demografiche dei pazienti ad inizio terapia sono mostrate in Tabella 1. Non si sono apprezzate differenze sostanziali tra i due gruppi.

Tabella 1. Caratteristiche demografiche dei pazienti ad inizio terapia.

Variabile	Gruppo Test Forze moderate N = 28	Gruppo Controllo Forze pesanti N = 28
Centro (Firenze)	14 (50%)	14 (50%)
Genere, femmine	17 (61%)	12 (43%)
Età, anni [min; max]	8.0 (1.3) [5.7; 11.0]	8.4 (1.0) [5.9; 10.4]

Tra parentesi la percentuale per le variabili qualitative e la deviazione standard per le variabili quantitative; min: minimo; max: massimo.

Tutti i pazienti hanno ricevuto il trattamento assegnato dalla randomizzazione. Non ci sono stati ritiri dallo studio e non ci sono state deviazioni dal protocollo.

Dolore

I risultati relativi alla scala VAS sul dolore sono presentati in Tabella 2.

Tabella 2. Scala VAS sul dolore.

Variabile	Gruppo Test F. moderate N = 28	Gruppo Cont. F. pesanti N = 28	Stima Diff.	95%CI	P-value
Media Sett. 1-12	0.3 (0.4)	0.6 (0.5)	-0.3	-0.5; -0.0	0.017
Settimana 1	2.2 (2.3)	3.7 (2.6)	-1.5	-0.3; -2.7	0.019
Settimana 2	1.0 (1.9)	1.7 (1.7)	*	*	0.112
Settimana 3	0.3 (0.7)	0.5 (1.0)	-0.2	-0.7; 0.2	0.265
Settimana 4	0.1 (0.4)	0.4 (1.2)	-0.3	-0.8; 0.2	0.227
Media Sett. 5-12	0.1 (0.1)	0.1 (0.3)	-0.1	-0.2; 0.1	0.328

Cont.:Controllo; F.:Forze; Diff.:Differenza tra i due gruppi; 95%CI: Intervallo di confidenza al 95%; Sett.:Settimane; *:Interazione tra trattamento e centro significativa. Tra parentesi la deviazione standard.

La media della scala VAS per il dolore è risultata 0.3 ± 0.4 nel gruppo test e 0.6 ± 0.5 nel gruppo di controllo. La differenza è stata di -0.3 (95%CI da -0.5 a -0.0 ; $P= 0.017$) a favore del gruppo test. L'interazione tra il centro e il trattamento è risultata non significativa e non è risultato un effetto centro. Ventidue pazienti del gruppo test (79%) e 24 pazienti del gruppo di controllo (86%) hanno riportato di aver avuto dolore

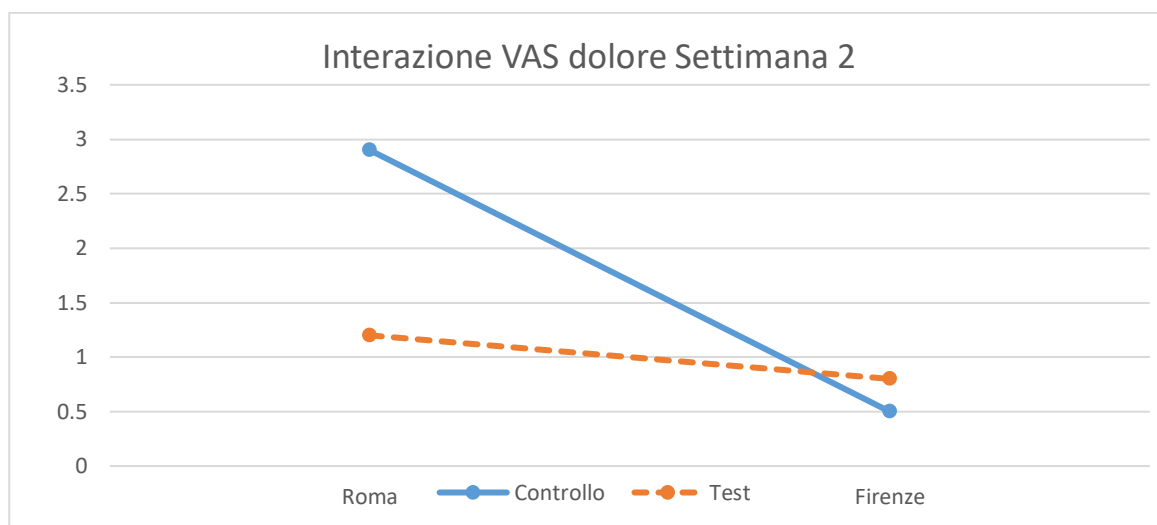
La differenza in dolore è stata particolarmente evidente nella prima settimana (gruppo test 2.2 ± 2.3 ; gruppo di controllo 3.7 ± 2.6 ; differenza -1.5 95%CI da -2.7 a -0.3 ; $P= 0.019$) a favore del gruppo test, i cui pazienti hanno avvertito meno dolore. Nella prima settimana è stato osservato anche un effetto centro, con i pazienti di Roma che hanno mediamente avvertito un dolore maggiore (differenza di 1.7 tra i due centri, 95%CI da 0.5 a 3.0 , $P= 0.008$).

Nella seconda settimana l'interazione tra centro e trattamento è stata significativa ($P= 0.025$). Ciò indica che la differenza in dolore tra i due gruppi è risultata diversa nei due centri. Infatti, mentre nel

centro di Roma persiste una notevole differenza in dolore, questa è praticamente scomparsa nel centro di Firenze (Figura 15).

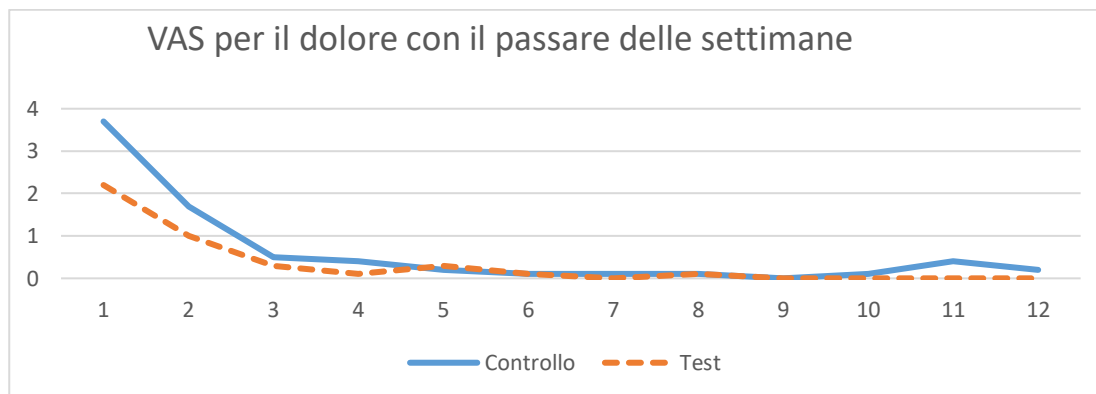
Nelle altre settimane non si sono individuate differenze significative tra i due gruppi, tra i due centri e nell'interazione.

Figura 15. Interazione tra centro e trattamento alla seconda settimana per il dolore. Nelle ordinate è raffigurata la scala VAS del dolore alla seconda settimana. Nelle ascisse sono indicati il centro di Roma e il centro di Firenze. La linea blu continua indica il gruppo controllo mentre la linea rossa tratteggiata indica il gruppo test. Il dolore è sensibilmente diverso tra i due gruppi nel centro di Roma ma non nel centro di Firenze.



Il dolore diminuisce progressivamente nelle dodici settimane dopo l'inizio del trattamento (Figura 16).

Figura 16. Nelle ordinate è indicata la scala VAS del dolore. Nelle ascisse sono indicate le 12 settimane dall'inizio della terapia. La linea blu continua indica il gruppo controllo, mentre la linea rossa tratteggiata indica il gruppo test.



Fonazione

I risultati relativi alla scala VAS sulla fonazione sono presentati in Tabella 3.

Tabella 3. Scala VAS sulla fonazione.

Variabile	Gruppo Test F. moderate N = 28	Gruppo Cont. F. pesanti N = 28	Stima Diff.	95%CI	P-value
Media Sett. 1-12	0.6 (0.7)	0.9 (0.9)	-0.3	-0.8; 0.1	0.132
Settimana 1	3.0 (2.5)	3.7 (2.7)	*	*	0.294
Settimana 2	1.2 (1.5)	2.1 (2.2)	-0.9	-1.9; 0.1	0.077
Settimana 3	0.6 (1.0)	1.3 (1.7)	-0.7	-1.4; 0.1	0.077
Settimana 4	0.5 (1.1)	1.0 (1.5)	-0.6	-1.2; 0.1	0.094
Media Sett. 5-12	0.2 (0.6)	0.4 (0.7)	-0.2	-0.5; 0.2	0.359

Cont.:Controllo; F.:Forze; Diff.:Differenza tra i due gruppi; 95%CI: Intervallo di confidenza al 95%; Sett.:Settimane; *:Interazione tra trattamento e centro significativa. Tra parentesi la deviazione standard.

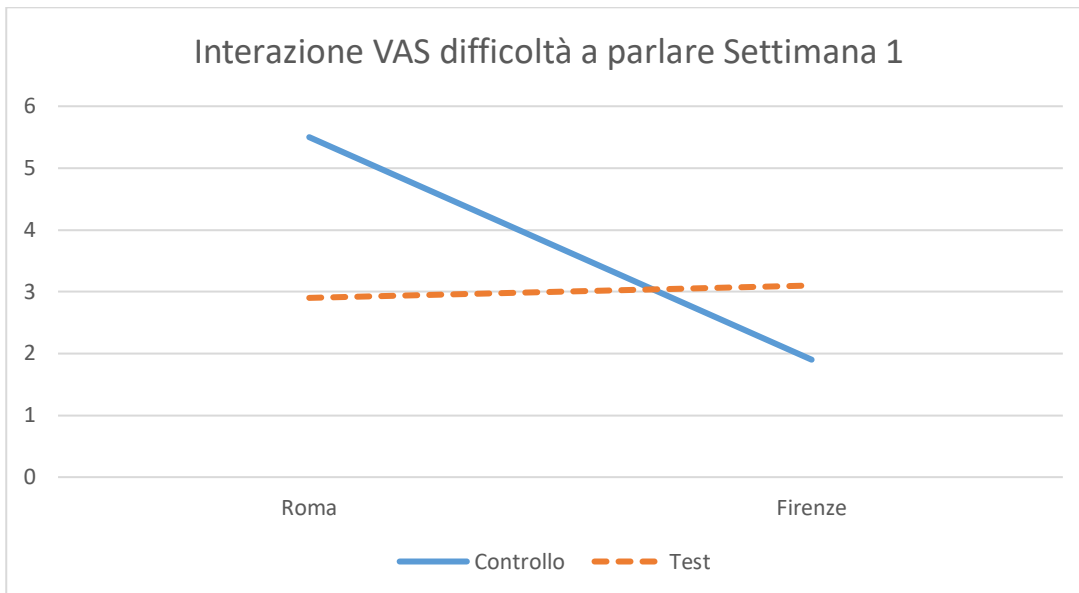
La media della scala VAS nelle dodici settimane per la fonazione è risultata 0.6 ± 0.7 nel gruppo test e 0.9 ± 0.9 nel gruppo di controllo. La differenza è stata di -0.3 (95%CI da -0.8 a 0.1; P= 0.132) a favore del gruppo test. L'interazione tra il centro e il trattamento è risultata non significativa e non è risultato un effetto centro.

Nella prima settimana l'interazione tra centro e trattamento è stata significativa (P= 0.002). Ciò indica che la differenza nella fonazione tra i due gruppi è risultata diversa nei due centri. Infatti, nel centro di Roma si è osservato una significativa maggiore difficoltà a parlare nel gruppo di controllo, mentre nel centro di Firenze la difficoltà è stata maggiore nel gruppo test, anche se in modo non significativo (Figura 17).

Nella seconda, terza e quarta settimana non si sono individuate differenze significative tra i due gruppi, tra i due centri e nell'interazione.

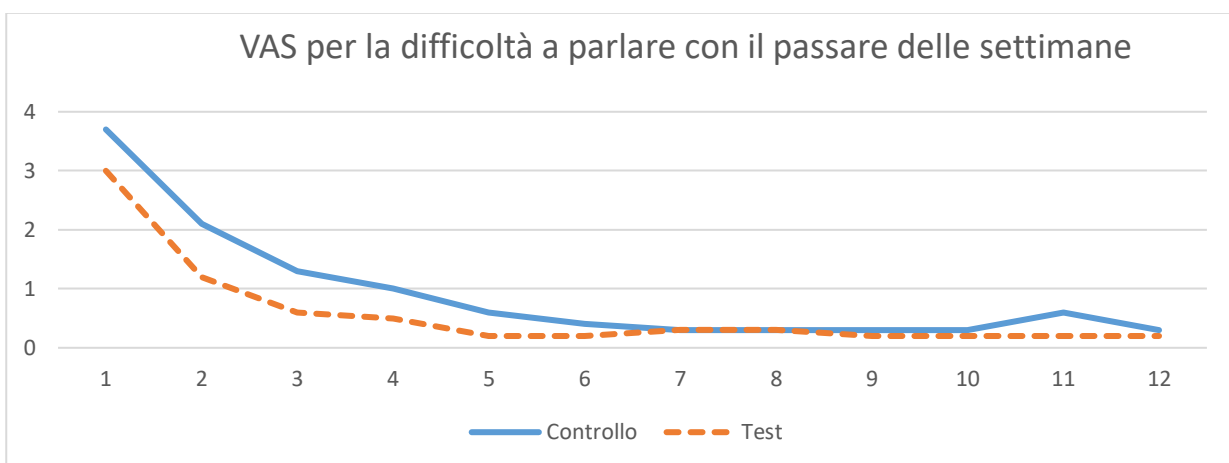
Nella media tra le settimane 5-12 è stato osservato un effetto centro (P= 0.009). Il centro di Roma ha fatto registrare valori più bassi nella scala VAS per la fonazione: -0.4, 95%CI da -0.8 a -0.1.

Figura 17. Interazione tra centro e trattamento alla prima settimana per la fonazione. Nelle ordinate è raffigurata la scala VAS delle difficoltà a parlare nella prima settimana. Nelle ascisse sono indicati il centro di Roma e il centro di Firenze. La linea blu continua indica il gruppo controllo mentre la linea rossa tratteggiata indica il gruppo test. La fonazione è sensibilmente diversa tra i due gruppi nel centro di Roma.



La difficoltà a parlare diminuisce progressivamente nelle dodici settimane dopo l'inizio del trattamento (Figura 18).

Figura 18. Nelle ordinate è indicata la scala VAS della fonazione. Nelle ascisse sono indicate le 12 settimane dall'inizio della terapia. La linea blu continua indica il gruppo controllo, mentre la linea rossa tratteggiata indica il gruppo test.



Igiene domiciliare

I risultati relativi alla scala VAS sull'igiene domiciliare sono presentati in Tabella 4.

Tabella 4. Scala VAS sull'igiene domiciliare.

Variabile	Gruppo Test F. moderate N = 28	Gruppo Cont. F. pesanti N = 28	Stima Diff.	95%CI	P-value
Media Sett. 1-12	1.2 (1.3)	1.1 (1.0)	0.1	-0.5; 0.7	0.802
Settimana 1	2.7 (2.7)	3.0 (2.8)	*	*	0.671
Settimana 2	1.9 (2.1)	1.9 (2.2)	0.0	-1.1; 1.2	0.951
Settimana 3	1.2 (1.9)	1.1 (1.3)	0.1	-0.7; 1.0	0.747
Settimana 4	0.9 (1.2)	1.0 (1.2)	-0.1	-0.8; 0.5	0.671
Media Sett. 5-12	0.9 (1.3)	0.8 (0.9)	0.1	-0.4; 0.7	0.600

Cont.:Controllo; F.:Forze; Diff.:Differenza tra i due gruppi; 95%CI: Intervallo di confidenza al 95%; Sett.:Settimane; *:Interazione tra trattamento e centro significativa. Tra parentesi la deviazione standard.

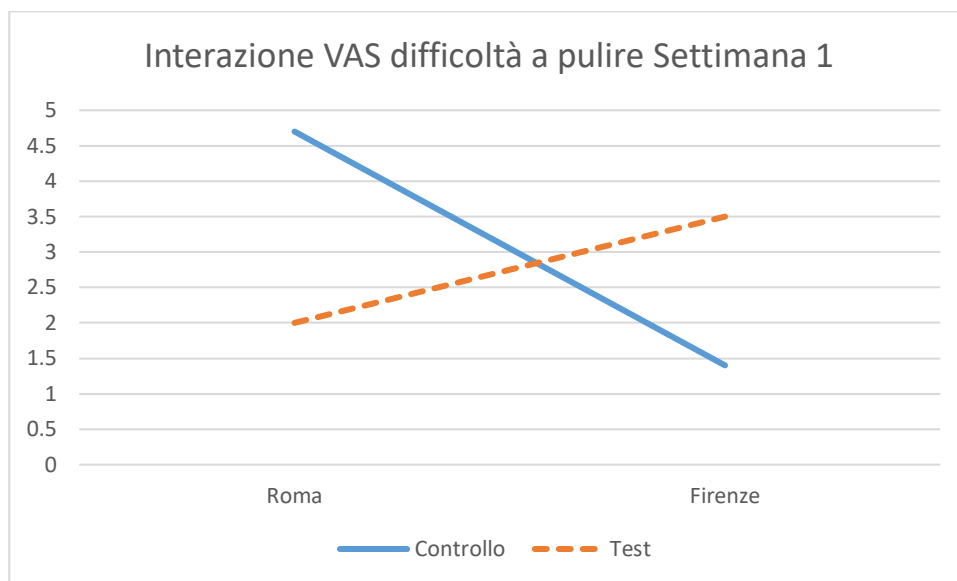
La media della scala VAS nelle dodici settimane per il grado di difficoltà nell'igiene è risultata 1.2 ± 1.3 nel gruppo test e 1.1 ± 1.0 nel gruppo di controllo. La differenza è stata di 0.1 (95%CI da -0.5 a 0.7; P= 0.802) a favore del gruppo controllo. L'interazione tra il centro e il trattamento è risultata non significativa e non è risultato un effetto centro.

Nella prima settimana l'interazione tra centro e trattamento è risultata significativa (P= 0.0006). Ciò indica che la differenza in difficoltà nell'igiene tra i due gruppi è stata diversa nei due centri. Infatti, nel centro di Roma si è osservata una significativa maggiore difficoltà nell'igiene domiciliare nel gruppo di controllo, mentre nel centro di Firenze la difficoltà è stata maggiore nel gruppo test, anche se in modo non significativo (Figura 19).

Nella seconda, terza e quarta settimana non si sono individuate differenze significative tra i due gruppi, tra i due centri e nell'interazione.

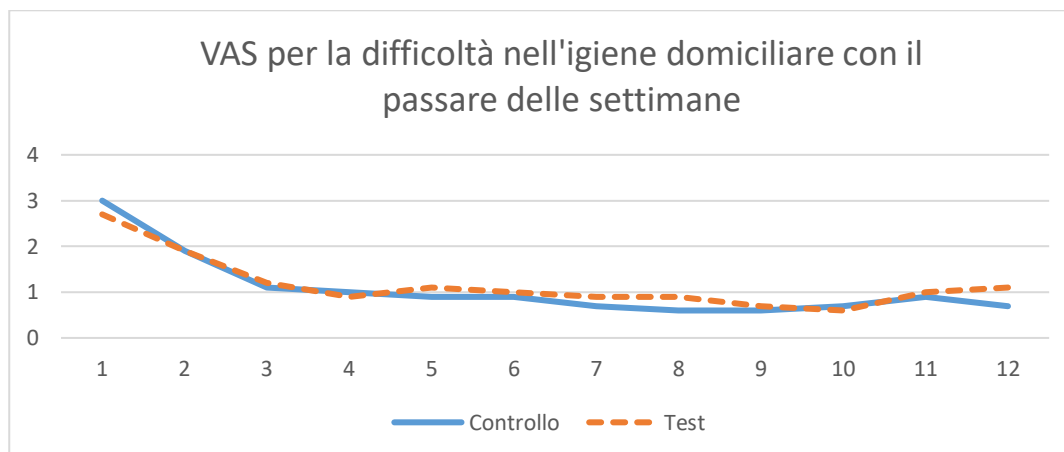
Nella media tra le settimane 5-12 è stato osservato un effetto centro ($P= 0.005$). Il centro di Roma ha fatto registrare valori più bassi nella scala VAS per la difficoltà nell'igiene domiciliare: -0.8, 95%CI da -1.4 a -0.2.

Figura 19. Interazione tra centro e trattamento alla prima settimana per l'igiene domiciliare. Nelle ordinate è raffigurata la scala VAS delle difficoltà a effettuare l'igiene domiciliare nella prima settimana. Nelle ascisse sono indicati il centro di Roma e il centro di Firenze. La linea blu continua indica il gruppo controllo mentre la linea rossa tratteggiata indica il gruppo test. La difficoltà a praticare l'igiene domiciliare è sensibilmente diversa tra i due gruppi nel centro di Roma.



La difficoltà nell'igiene domiciliare diminuisce progressivamente nelle dodici settimane dopo l'inizio del trattamento e si attesta su valori medi intorno a 1 (Figura 20).

Figura 20. Nelle ordinate è indicata la scala VAS dell'igiene domiciliare. Nelle ascisse sono indicate le 12 settimane dall'inizio della terapia. La linea blu continua indica il gruppo controllo, mentre la linea rossa tratteggiata indica il gruppo test.



Complicanze

I risultati relativi alle complicanze sono presentati in Tabella 5. Un paziente del gruppo di controllo ha avuto un decubito e una decementazione.

Quattro pazienti nel gruppo test e 8 pazienti nel gruppo di controllo hanno mostrato complicanze (OR=0.42, 95%CI da 0.11 a 1.59, P = 0.200). Non si sono individuate differenze significative tra i due gruppi, tra i due centri e nell'interazione.

Tabella 5. Complicanze.

Variabile	Gruppo Test F. moderate N = 28	Gruppo Cont. F. pesanti N = 28	Odds Ratio	95%CI	P-value
Complicanze totali	4 (14%)	8 (29%)	0.42	0.11; 1.59	0.200
Decubito	2 (7%)	3 (11%)	0.64	0.10; 4.17	0.638
Decementazione	2 (7%)	6 (21%)	0.28	0.05; 1.54	0.144

Cont.:Controllo; F.:Forze; 95%CI: Intervallo di confidenza al 95% dell'odds ratio.

Soddisfazione per il trattamento effettuato

I risultati relativi alla soddisfazione per il trattamento effettuato sono presentati in Tabella 6. Non si sono individuate differenze significative tra i due gruppi, tra i due centri e nell'interazione.

Tabella 6. Scala VAS sulla soddisfazione per il trattamento effettuato.

Variabile	Gruppo Test F. moderate N = 27	Gruppo Cont. F. pesanti N = 25	Stima Diff.	95%CI	P-value
Soddisfazione Paziente	8.7 (1.9)	8.9 (1.5)	-0.1	-1.1; 0.9	0.813
Soddisfazione Genitore	9.1 (1.3)	9.1 (1.3)	0.0	-0.7; 0.8	0.916

Cont.:Controllo; F.:Forze; Diff.:Differenza tra i due gruppi; 95%CI: Intervallo di confidenza al 95%; Tra parentesi la deviazione standard.

Discussione

L'obiettivo di questo RCT era di valutare l'efficacia di una vite di espansione del mascellare superiore, che utilizza forze moderate e continue (test) rispetto a quella di una vite per espansione rapida standard di riferimento, che utilizza forze pesanti intermittenti (controllo) in pazienti in stadio prepuberale. In particolare, in questo studio sono state confrontate le variabili soggettive, il dolore, la fonazione, la difficoltà a condurre le manovre d'igiene orale domiciliare, il grado di soddisfazione del paziente e dei genitori e le complicanze nelle prime 12 settimane dall'applicazione dell'espansore.

I pazienti del gruppo test hanno avvertito un grado minore di dolore, soprattutto nella prima settimana successiva all'applicazione dell'espansore. Per le altre variabili non sono state riferite differenze significative tra i due trattamenti. Per molte variabili si è osservata differenza tra i due centri.

La variabile primaria di questo studio era la media del dolore delle prime dodici settimane. Questa è stata minore nel gruppo test, con forze moderate e continue. La differenza è risultata statisticamente significativa, ma molto piccola: 0.3 punti nella scala VAS. Ciò è dipeso dal fatto che, per entrambi i trattamenti, il dolore diminuisce notevolmente con il trascorrere delle settimane e che dalla quinta settimana si attesta intorno al valore di 0.1 in una scala che va da 0 a 10. In effetti, la differenza in dolore tra i due trattamenti è particolarmente evidente solo nella prima settimana successiva all'applicazione dell'espansore. Infatti, nella prima settimana, la differenza nella scala VAS è stata di 1.5 punti a favore dei pazienti del gruppo test che hanno avvertito meno dolore dei pazienti del gruppo di controllo. Questa differenza ha una certa rilevanza clinica, perché è anche la differenza che era stata impostata come clinicamente rilevante per il calcolo della dimensione campionaria. A partire dalla seconda settimana, la differenza in dolore tra i due trattamenti è stata più incerta. Infatti, nella seconda settimana è presente un'interazione tra centro e trattamento. Ciò indica che la differenza è rimasta elevata solo per il centro di Roma, ma non per il centro di Firenze e, dalla terza settimana in poi, la differenza in dolore tra i due trattamenti non è risultata statisticamente significativa.

Questi dati sono in linea con quelli della letteratura, che mostra che la maggiore quota di dolore per l'espansione rapida palatale si osserva nei primi giorni successivi all'applicazione dell'espansore (De Felipe et al. 2010, Needleman et al. 2000, Gecgelen et al. 2012, Halicioğlu et al. 2012, Baldini et al. 2015, Feldmann & Barzagani 2017, Cossellu et al. 2019).

In due studi, il 98% dei pazienti riportò dolore dopo l'espansione rapida del mascellare ed il più alti livelli di dolore furono riportati durante i primi 6 giri della vite di espansione, cioè nei primi 3-6 giorni (Needleman et al. 2000, Halicioğlu et al. 2012). Successivamente, il dolore diminuiva rapidamente. Inoltre, il dolore risultò essere in relazione con il numero di attivazioni giornaliere della vite (due

piuttosto che una) (Needleman et al. 2000). Lo stesso risultato fu ottenuto successivamente da un altro studio (Baldini et al. 2015). Nel presente RCT, nel gruppo di controllo, la vite era attivata solo una volta al giorno e questo spiegherebbe la frequenza leggermente più bassa del dolore riscontrata rispetto allo studio di Needleman et al. (2000).

Uno studio sulle scimmie Rhesus mostrò che la sutura palatina si apriva molto precocemente a seguito dell'applicazione dell'espansore (Cleall et al. 1965). Nel corso delle successive attivazioni si otteneva una minore disgregazione dei tessuti suturali. Ciò potrebbe spiegare in parte la diminuzione del dolore con il trascorrere del tempo. Inoltre, la diminuzione del dolore potrebbe anche essere dovuta al fatto che i pazienti potrebbero abituarsi alla procedura di espansione e avere una minore sensazione di ansia legata alla presenza dell'espansore.

E' ancora poco chiaro se il dolore è influenzato dal genere e dall'età del paziente. Infatti, alcuni studi non hanno evidenziato differenze in relazione al genere o all'età (Needleman et al. 2000, De Felippe et al. 2010, Halicioğlu et al. 2012), mentre altri studi hanno mostrato una maggiore sensibilità al dolore per le bambine (Gecgelen et al. 2012, Baldini et al. 2015) ed ancora altri hanno evidenziato maggiore sensibilità al dolore all'aumentare dell'età (Baldini et al. 2015, Feldmann & Barzagani 2017).

Per quanto riguarda la fonazione, in generale non si sono ottenute differenze significative tra i due trattamenti, tuttavia è emerso un effetto centro la cui causa rimane poco chiara. Esso potrebbe essere dovuto a piccole differenze nel posizionamento degli espansori nei due centri oppure a pazienti leggermente diversi per modo di esprimersi o condizione sociale. In generale, la difficoltà a parlare è massima nella prima settimana e diminuisce con il trascorrere delle settimane, anche se non scompare del tutto nemmeno alla dodicesima settimana, attestandosi su valori di 0.2-0.4 della scala VAS. Simili risultati erano stati mostrati in un altro studio (De Felippe et al. 2010).

Un andamento analogo alla fonazione è stato rilevato anche per la difficoltà nell'igiene orale domiciliare. In particolare, questa era una variabile soggettiva in risposta alla domanda del questionario che faceva riferimento alla difficoltà a tenere pulito l'apparecchio ortodontico. Anche per questa variabile, in generale, non si sono ottenute differenze significative tra i due trattamenti ed è emerso un effetto centro la cui causa potrebbe avere le stesse interpretazioni che abbiamo dato precedentemente per la fonazione. La difficoltà a tenere pulito l'espansore è massima nella prima settimana e diminuisce con il trascorrere delle settimane, anche se rimane lontana da zero pure alla dodicesima settimana, attestandosi su valori vicini ad 1 della scala VAS.

Per le complicanze non sono emerse differenze tra i trattamenti e fra i centri anche se probabilmente la dimensione campionaria non consente di eseguire dei test statistici di elevata potenza, poiché la variabile in questione è dicotomica e il numero totale delle complicanze occorse è stato basso.

La soddisfazione dei pazienti e dei genitori è stata elevata per queste procedure e non si è evidenziata nessuna differenza tra i trattamenti e i centri. Questo giudizio dei pazienti e dei genitori si basa probabilmente sul risultato, che è considerato di successo. Ovviamente, è di difficile percezione soggettiva il fatto che il *Leaf expander* non necessiti di attivazione da parte dei genitori del paziente e quindi che risenta meno della mancata collaborazione di questi ultimi. Inoltre, il *Leaf expander* ha una fase attiva più lunga rispetto all'espansore rapido di controllo, tuttavia, considerato il periodo di contenzione passiva, il periodo totale in cui è stato portato l'espansore è stato di un anno in tutti i casi. E' probabile, dunque, che queste differenze, trattandosi anche di uno studio in parallelo, non siano percepite dal paziente o comunque non rientrino nel grado di soddisfazione generale per la procedura effettuata.

Al momento è difficile fare comparazioni con altri studi perché in letteratura non sono presenti altri RCT che abbiano preso in considerazione questo confronto.

Un limite di questo studio è rappresentato dall'assenza della valutazione, per il momento, delle variabili oggettive e, ovviamente, i risultati riferiti devono essere considerati a parità di efficacia dei due trattamenti. Se, il *Leaf expander* mostrasse un'efficacia clinica sensibilmente inferiore al metodo standard, anche determinando un minore dolore nella prima settimana, potrebbe non trovare molte indicazioni nell'espansione del mascellare superiore.

Un limite potrebbe essere anche la presenza di più operatori, che potrebbe aver determinato l'elevata eterogeneità tra i centri. D'altra parte, però, questo fatto aumenta la possibilità di estrapolazione dei risultati alla normale routine clinica.

Inoltre, la dimensione campionaria potrebbe essere non adeguata per alcune variabili, come per esempio le complicanze. Infatti, essa era stata calcolata considerando il dolore come variabile primaria.

In conclusione, l'utilizzo del *Leaf expander* sembra essere una procedura promettente quando è indicata un'espansione del mascellare superiore in epoca prepuberale, perché diminuisce la percezione dolorosa nella prima settimana successiva all'applicazione dell'espansore.

Bibliografia

Agostino P, Ugolini A, Signori A, Silvestrini-Biavati A, Harrison JE, Riley P. Orthodontic treatment for posterior crossbites. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Aug 8;8:CD000979. doi: 10.1002/14651858.CD000979.

Alessandri Bonetti, Marini I, Capurso I. *Il disgiuntore rapido del palato*. Edizioni Martina, Bologna, 1999.

Alhammadi MS, Halboub E, Fayed MS, Labib A, El-Saaidi C. Global distribution of malocclusion traits: A systematic review. *Dental Press J Orthod* 2018;23:40.e1-40.e10.

Angell EH. Treatment of Irregularity of the Permanent or Adult Teeth. *Dental Cosmos* 1860;1:540-544.

Baccetti T, Franchi L, McNamara JA. An improved version of the cervical vertebral maturation (CVM) method for the assessment of mandibular growth. *Angle Orthod* 2002;72:316–323.

Baldini A, Nota A, Santariello C, Assi V, Ballanti F, Cozza P. Influence of activation protocol on perceived pain during rapid maxillary expansion. *Angle Orthod* 2015;85:1015-1020.

Bishara SE, Staley RN. Maxillary expansion: clinical implications. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1987;91:3-14

Bucci R, D'Antò V, Rongo R, Valletta R, Martina R, Michelotti A. Dental and skeletal effects of palatal expansion techniques: a systematic review of the current evidence from systematic reviews and meta-analyses. *J Oral Rehabil* 2016 ;43:543-564. doi: 10.1111/joor.12393.

Camporesi M, Franchi L, Doldo T, Defraia E. Evaluation of mechanical properties of three different screws for rapid maxillary expansion. *Biomed Eng Online* 2013;12:128-136.

Cameron CG, Franchi L, Baccetti T, McNamara JA Jr. Long-term effects of rapid maxillary expansion: a posteroanterior cephalometric evaluation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2002;121:129-135.

Cannavale R, Chiodini P, Perillo L, Piacino MG. Rapid palatal expansion (RPE): Meta-analysis of long-term effects. *Orthod Craniofac Res* 2018;21:225-235. doi: 10.1111/ocr.12244.

Cerruto C, Ugolini A, Di Vece L, Doldo T, Caprioglio A, Silvestrini-Biavati A. Cephalometric and dental arch changes to Haas-type rapid maxillary expander anchored to deciduous vs permanent molars: a multicenter, randomized controlled trial. *J Orofac Orthop*. 2017 ;78(5):385-393. doi: 10.1007/s00056-017-0092-2.

Chan AW, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, Dickersin K, Hróbjartsson A, Schulz KF, Parulekar WR, Krleza-Jeric K, Laupacis A, Moher D. SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ* 2013;346:e7586.

Cleall JF, Bayne DI, Posen JM, Subtelny JD. Expansion of the midpalatal suture in the monkey. *Angle Orthod*. 1965 ;35:23-35.

Cossellu G, Lanteri V, Lione R, Ugolini A, Gaffuri F, Cozza P, Farronato M. Efficacy of ketoprofen lysine salt and paracetamol/acetaminophen to reduce pain during rapid maxillary expansion: A randomized controlled clinical trial. *Int J Paediatr Dent*. 2019;29:58-65. doi: 10.1111/ipd.12428.

Cozza P, Giancotti A, Petrosino A. “Butterfly Expander” for use in mixed dentition. *J Clin Orthod* 1999;33:583-587.

Cozza P, Baccetti T, Franchi L, Mucedero M, Polimeni A. Transverse features of subjects with sucking habits and facial hyperdivergency in the mixed dentition. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007;132:226-229.

Cozza P. *Espansione rapida palatale: Terapia del deficit trasversale scheletrico del mascellare superiore*. ISO Istituto Studi Odontoiatrici. Leone spa, 2010.

de Almeida AM, Ozawa TO, Alves ACM, Janson G, Lauris JRP, Ioshida MSY, Garib DG. Slow versus rapid maxillary expansion in bilateral cleft lip and palate: a CBCT randomized clinical trial. *Clin Oral Investig* 2017;21:1789-1799. doi: 10.1007/s00784-016-1943-8.

Debbane EF. A cephalometric and histologic study of the effect of orthodontic expansion of the midpalatal suture of the cat. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1958;44:187-219.

De Felipe NL, Da Silveira AC, Viana G, Smith B. Influence of palatal expanders on oral comfort, speech, and mastication. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2010;137:48–53.

Doğramaci EJ, Rossi-Fedele G, Dreyer CW. Malocclusions in young children: Does breast-feeding really reduce the risk? A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* 2017 ;148:566-574.e6.

Feldmann I, Bazargani F. Pain and discomfort during the first week of rapid maxillary expansion (RME) using two different RME appliances: A randomized controlled trial. *Angle Orthod* 2017 ;87:391-396. doi:10.2319/091216-686.1.

Franchi L, Baccetti T, De Toffol L, Polimeni A, Cozza P. Phases of the dentition for the assessment of skeletal maturity: a diagnostic performance study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2008;133:395-400.

Gecgelen M, Aksoy A, Kirdemir P, et al. Evaluation of stress and pain during rapid maxillary expansion treatments. *J Oral Rehabil.* 2012;39:767–775.

Gianolio A, Cherchi C, Lanteri V. Rapid and slow maxillary expansion: a posteroanterior cephalometric study. *Eur J Paediatr Dent.* 2014;15:415-418

Goddard CL. Separation of the superior maxilla at the symphysis. *Dental Cosmos* 1893;35:880-884.

Haas AJ. Rapid expansion of the maxillary dental arch and nasal cavity by opening the midpalatal suture. *Angle Orthod* 1961;31:73-90.

Halicioğlu K, Kiki A, Yavuz I. Subjective symptoms of RME patients treated with three different screw activation protocols: a randomised clinical trial. *Aust Orthod J.* 2012;28:225–231.

Huanca Ghislanzoni LT, Lineberger M, Cevitanes LH, Mapelli A, Sforza C, McNamara JA Jr. Evaluation of tip and torque on virtual study models: a validation study. *Prog Orthod* 2013;26:14:19. doi: 10.1186/2196-1042-14-19.

Huang J, Li CY, Jiang JH. Facial soft tissue changes after nonsurgical rapid maxillary expansion: a systematic review and meta-analysis. *Head Face Med.* 2018 ;14:6. doi: 10.1186/s13005-018-0162-8.

Joviliano P, Junqueira AA, Stabile AC, Leite-Panissi CRA, Rocha MJA. Rapid maxillary expansion causes neuronal activation in brain structures of rats. *Brain Res Bull* 2008;76:396–401.

Korbmacher H, Huck L, Merkle T, Kahl-Nieke B. Clinical profile of rapid maxillary expansion—outcome of a national inquiry. *J Orofac Orthop* 2005;66:455–468.

Krüsi M, Eliades T, Papageorgiou SN. Are there benefits from using bone-borne maxillary expansion instead of tooth-borne maxillary expansion? A systematic review with meta-analysis. *Prog Orthod* 2019 ;20:9. doi:10.1186/s40510-019-0261-5.

Kurol J, Berglund L. Longitudinal study and cost-benefit analysis of the effect of early treatment of posterior crossbites in the primary dentition. *Eur J Orthod* 1992;14: 173–179.

Lanteri C, Beretta M, Lanteri V, Gianolio A, Cherchi C, Franchi L. The leaf expander for non-compliance treatment in the mixed dentition. *J Clin Orthod*. 2016 ;50:552-560.

Lanteri V, Cossellu G, Gianolio A, Beretta M, Lanteri C, Cherchi C, Farronato G. Comparison between RME, SME and Leaf Expander in growing patients: a retrospective postero-anterior cephalometric study. *Eur J Paediatr Dent*. 2018a ;19:199-204. doi: 10.23804/ejpd.2018.19.03.06.

Lanteri C, Beretta M, Gianolio A, Cherchi C, Lanteri V. Nuove prospettive dell'espansione mascellare: il Leaf Expander®. *Doctor Os* 2018b ; 29(09): 24-27.

Lione R, Franchi L, Cozza P. Does rapid maxillary expansion induce adverse effects in growing subjects? *Angle Orthod* 2013;83:172–182.

Lione R, Franchi L, Huanca Ghislazoni LT, Primožic J, Buongiorno M, Cozza P. Palatal surface and volume in mouth-breathing subjects evaluated with three-dimensional analysis of digital dental casts—a controlled study. *Eur J Orthod* 2015;37:101-104.

Martina R, Cioffi I, Farella M, Leone P, Manzo P, Matarese G, Portelli M, Nucera R, Cordasco G. Transverse changes determined by rapid and slow maxillary expansion--a low-dose CT-based randomized controlled trial. *Orthod Craniofac Res* 2012;15:159-168. doi: 10.1111/j.1601-6343.2012.01543.x.

McQuillen JH. Review of dental literature and art: separation of the superior maxilla in the correction of irregularities of the teeth. *Dental Cosmos* 1860;2:170-173.

Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG; Consolidated Standards of Reporting Trials Group. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol* 2010;63:e1-37.

Monson GS. Constricted vaults. *Dental Cosmos* 1898:914-920.

Needleman HL, Hoang CD, Allred E, Hertzberg J, Berde C. Reports of pain by children undergoing rapid palatal expansion. *Pediatr Dent* 2000;22:221-226.

Ottaviano G, Maculan P, Borghetto G, Favero V, Galletti B, Savietto E, Scarpa B, Martini A, Stellini E, De Filippis C, Favero L. Nasal function before and after rapid maxillary expansion in children: A randomized, prospective, controlled study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018;115:133-138. doi:10.1016/j.ijporl.2018.09.029.

Perillo L, De Rosa A, Iaselli F, d'Apuzzo F, Grassia V, Cappabianca S. Comparison between rapid and mixed maxillary expansion through an assessment of dento-skeletal effects on posteroanterior cephalometry. *Prog Orthod*. 2014 ;15:46. doi: 10.1186/s40510-014-0046-9.

Phulari BS. History of orthodontics. Jaypee Brothers Medical Pub, 2013.

Ramoglu SI, Sari Z. Maxillary expansion in the mixed dentition: rapid or semi-rapid? *Eur J Orthod* 2010;32:11-18. doi: 10.1093/ejo/cjp057.

Sawchuk D, Currie K, Vich ML, Palomo JM, Flores-Mir C. Diagnostic methods for assessing maxillary skeletal and dental transverse deficiencies: A systematic review. *Korean J Orthod* 2016 ;46:331-342. doi: 10.4041/kjod.2016.46.5.331.

Schmid KM, Kugler R, Nalabothu P, Bosch C, Verna C. The effect of pacifier sucking on orofacial structures: a systematic literature review. *Prog Orthod* 2018 ;19:8.

Schuster G, Borel-Scherf I, Schopf PM. Frequency of and complications in the use of RPE appliances--results of a survey in the Federal State of Hesse, Germany. *J Orofac Orthop* 2005 ;66:148-161.

Sezen Erhamza T, Ozdiler FE. Effect of rapid maxillary expansion on halitosis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2018;154:702-707. doi:10.1016/j.ajodo.2018.01.014.

Timms DJ. The dawn of rapid maxillary expansion. *Angle Orthod* 1999;69:247-250.

Thilander B, Wahlund S, Lennartsson B. The effect of early interceptive treatment in children with posterior cross-bite. *Eur J Orthod* 1984;6:25-34.

Westcott A. A case of irregularity. *Dental Cosmos* 1859;1;60-68.

Zhou Y, Long H, Ye N, Xue J, Yang X, Liao L, Lai W. The effectiveness of non-surgical maxillary expansion: a meta-analysis. *Eur J Orthod*. 2014 ;36:233-242. doi: 10.1093/ejo/cjt044.

Zuccati G, Casci S, Doldo T, Clauser C. Expansion of maxillary arches with crossbite: a systematic review of RCTs in the last 12 years. *Eur J Orthod* 2013;35:29-37. doi: 10.1093/ejo/cjr140.