

# Efficacia terapeutica della bromelina nella chirurgia dei terzi molari inclusi

## Studio clinico

**B**romelina è il nome generalmente dato a una famiglia di enzimi proteolitici estratti dalla pianta *Ananas comosus*. La sua parte funzionale è costituita da una frazione sulfidrilica. Sono presenti anche escarai, perossidasi, fosfatasi acida, inibitori delle proteasi e calcio in forma organicamente legata<sup>1-2</sup>.

Studi della sua farmacocinetica su modello animale hanno dimostrato un assorbimento del complesso enzimatico per via enterale di circa il 40%, con le più alte concentrazioni ematiche raggiunte dopo un'ora, e una breve emivita<sup>3</sup>.

È considerata una potente sostanza antinfiammatoria e antiedemigena, agendo

a vari livelli nei meccanismi della reazione infiammatoria, come i mediatori non prostaglandinici dell'infiammazione, le cellule del sistema immunitario o la via della coagulazione.

A livello antinfiammatorio, la bromelina può agire inibendo la formazione di bradichinina, all'interno del sistema chinina-calicreina,

• Paolo Ordesi<sup>1,2</sup>  
• Luca Grassi<sup>2</sup>  
• Paolo Persia<sup>2</sup>  
• Alessandro Leonida<sup>3</sup>

• Maurizia Macchi<sup>4</sup>  
• Roberto Borloni<sup>4</sup>  
• Sandro Siervo<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dottorando di ricerca in Parodontologia Sperimentale, Dir. prof. M. Baldoni, Università degli Studi Milano-Bicocca

<sup>2</sup> Allievo, Programma di formazione post-universitaria, Dir. S. Siervo, Istituto Stomatologico Italiano, Milano

<sup>3</sup> Ricercatore non confermato, Università degli Studi di Milano-Bicocca; Responsabile reparto di parodontologia, Clinica Odontoiatrica, Dir. prof. M. Baldoni, ospedale San Gerardo Monza

<sup>4</sup> Unità operativa di Chirurgia maxillo facciale, Dir. dottor M. Macchi, Istituto Stomatologico Italiano, Milano

### Riassunto

**Introduzione.** Bromelina è il nome generalmente dato a una famiglia di enzimi proteolitici estratti dalla pianta *Ananas comosus*. È considerata una potente sostanza antinfiammatoria e antiedemigena, agendo a vari livelli nei meccanismi della reazione infiammatoria, come i mediatori non prostaglandinici dell'infiammazione, le cellule del sistema immunitario o la via della coagulazione. La chirurgia dei terzi molari inclusi è, nell'ambito ambulatoriale, una tra le più suscettibili di dolore ed edema postoperatorio. Lo scopo di questo studio è quello di valutare l'efficacia della bromelina in termini di riduzione dell'algia, del dolore e dell'edema postoperatorio.

**Materiali e metodi.** Sono stati reclutati nello studio un totale di 80 pazienti afferenti presso l'Unità operativa di Chirurgia maxillo facciale dell'Istituto Stomatologico Italiano, per l'avulsione del terzo molare incluso. I pazienti sono stati operati in regime di day surgery. Il giorno dell'intervento i pazienti hanno iniziato ad assumere una terapia antibiotica e una terapia analgesica. Dal giorno successivo, i pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi. Al gruppo 1 (gruppo studio) è stata prescritta, unitamente al paracetamolo come analgesico al bisogno, una compressa di bromelina ogni 12 ore per 7 giorni. Al gruppo 2 (gruppo controllo) è stato prescritto unicamente paracetamolo come analgesico al bisogno. Durante lo studio sono stati valutati tre parametri: dolore, edema, eritema. Per la valutazione di questi parametri, è stata utilizzata la scala VNS (Visual Numeric Scale). La prima visita di rivalutazione è avvenuta circa 3 ore dopo l'intervento, la seconda 48 ore dopo. La terza e ultima visita di rivalutazione è avvenuta 7 giorni dopo l'intervento. In aggiunta alla valutazione dei parametri predetti, è stata registrata la presenza di eventuali eventi avversi, il consumo totale di farmaco analgesico, il giudizio di tollerabilità da parte del medico e di efficacia da parte del paziente.

**Risultati.** Il dolore, l'edema e l'eritema postoperatorio sono stati significativamente inferiori nel gruppo studio rispetto al gruppo controllo. Il consumo di analgesici, sia in termini di giorni di terapia che di numero di assunzioni, è stato lievemente inferiore nel gruppo studio. L'unico evento avverso registrato nello studio si è verificato in un paziente del gruppo controllo.

**Discussione e conclusioni.** La bromelina è una sostanza che ha un potente effetto antinfiammatorio e antiedemigeno. Studi hanno evidenziato come questa sostanza agisca a più livelli nei meccanismi patogenetici della reazione infiammatoria acuta. La letteratura riporta studi sulla sua efficacia nella gestione dell'infiammazione postoperatoria. Il nostro studio dimostra come la bromelina abbia un importante effetto antinfiammatorio e antiedemigeno in una tipologia d'intervento che vede, tra le sue complicanze postoperatorie più frequenti, lo sviluppo di edemi anche di notevoli dimensioni nelle regioni del capo e del collo. La minore riduzione del dolore è interpretabile considerando che tale parametro era già controllato da una terapia analgesica dedicata. Concludendo, la bromelina è una sostanza sicura e ben tollerata, che in associazione alla terapia standard nell'estrazione dei terzi molari inclusi porta a un miglioramento del decorso postoperatorio rispetto alla sola terapia standard.

● **PAROLE CHIAVE:** Terzi molari, edema postoperatorio, bromelina

### Summary

#### **Therapeutic efficacy of bromelain in impacted third molar surgery: a clinical study**

**Introduction.** Bromelain is a general name given to a family of proteolytic enzymes obtained from *Ananas comosus*, the pineapple plant. It's considered a potent anti-inflammatory and anti-edemigen substance, acting on different levels of the inflammatory reaction mechanisms, such as the signaling molecules, on the immune system cells and on the coagulation. Surgery of impacted third molars, the most common procedure in oral surgery, is usually associated with severe postoperative pain and swelling. The aim of this study is to evaluate the effectiveness of bromelain in the postoperative pain and swelling reduction.

**Materials and methods.** 80 patients were recruited to the study from patients attending the maxillofacial surgery unit of the Istituto Stomatologico Italiano for surgical extraction of lower third molars. Patients were operated in a day-surgery system. On the day of surgery, patients started antibiotic and analgesic therapy. On following day, patients were divided in two groups. Patients of group 1 (study group) were prescribed - in association with on-need analgesic - a therapy with bromelain (g/12 hours, for 7 days). Patients of group 2 (control group) were prescribed only analgesic on-need therapy. During the study, 3 parameters were evaluated: pain, swelling, erythema. For the evaluation of these parameters, a VNS scale (Visual Numeric Scale) was used. The first evaluation visit was performed 3 hours after the surgery, the second 48 hours after. The last evaluation visit was performed 7 days after. At this visit adverse reactions, total analgesic consumption, and tolerability level were recorded.

**Results.** Postoperative edema, pain and erythema values in the study group were significantly lower than in the control group. Analgesic consumption resulted slightly lower in the study group. Only one adverse reaction was found in the control group.

**Discussions and conclusions.** Bromelain is a substance with a potent anti-inflammatory and anti-edemigen effect. Studies showed how this substance acts on different levels of the pathogenetic mechanisms of the acute inflammatory response. Our study demonstrates how bromelain works mainly as an antinfiammatorio and anti-edemigen, in a kind of surgery whose most frequent postoperative complication is the development of swellings in the face and neck regions. The lower analgesic efficacy may be due to the concomitant effective analgesic therapy. In conclusion bromelain is a safe and well tolerated substance, which in association with the standard therapies allows a better postoperative course of impacted third molars surgery.

● **KEY WORDS:** Third molars, postoperative edema, bromelain

come anche inibendo la migrazione e adesione leucocitaria tramite un effetto antagonista sui recettori CD128<sup>4-7</sup>. A livello immunitario, la bromelina agisce stimolando la produzione di TNF- $\alpha$ , interferone  $\gamma$ , interleuchina 1, 2, 6 e GM-CSF (granulocyte-macrophage-colony stimulating factor), limitando l'attivazione dei linfociti T helper CD4+ e riducendo l'espressione dei CD25 e CD44<sup>8-12</sup>, stimola l'espressione della p53 e del Bax e ha effetto inibitorio sulla I $\kappa$ B $\alpha$ , ERK 1 e 2 (extracellular regulated protein kinase), MAPK (p38 mitogen-activated protein kinase), Akt e NF- $\kappa$ B (nuclear factor-kappa B)<sup>13-15</sup>. La bromelina inibisce l'aggregazione piastrinica, sia in vitro che endoteliale<sup>16-18</sup>. Inoltre, è un efficace agente fibrinolitico, stimolando la conversione del plasminogeno in plasmina<sup>19</sup>. A livello clinico, è presente un'ampia letteratura sull'utilizzo della bromelina come agente sinergico delle terapie tradizionali. In particolare, è stata dimostrata l'efficacia della stessa come adiuvante le terapie antibiotiche<sup>20-22</sup>, come ausilio nella terapia delle infezioni da *Escherichia coli*, da *Vibrio cholerae* ed elmintiche<sup>23-26</sup>, delle patologie croniche infiammatorie come il Morbo di Crohn e la colite ulcerosa<sup>27</sup>, delle infezioni sinusitiche<sup>28-31</sup>, delle prostatiti<sup>32</sup> e delle infezioni del tratto urinario<sup>33</sup>. Inoltre, è stata documentata l'efficacia della stessa per la prevenzione e terapia di patologie cardiovascolari, quali l'angina pectoris, l'ischemia e l'infarto miocardico<sup>34-36</sup>, e muscolo-scheletriche, quali traumi muscolari<sup>37-38</sup>, osteoartriti<sup>39-42</sup>, artrite reumatoide<sup>43-44</sup>. Infine, studi hanno documentato l'efficacia della sostanza nella riduzione del dolore e dell'edema postoperatori<sup>45-47</sup>. È stata altresì dimostrata una pressoché totale assenza di effetti collaterali o da sovradosaggio<sup>48</sup>. Se le condizioni anatomiche lo permettono, l'ottavo cresce nella zona tra la parete

posteriore del settimo e il margine anteriore della branca montante della mandibola. Quando l'ottavo sano riesce a guadagnare una posizione corretta rispetto all'arcata e ad avere corretti rapporti masticatori con il rispettivo superiore, non sussistono indicazioni all'estrazione. La modificazione evolutiva della mandibola umana è caratterizzata da un'involuzione dei suoi diametri trasversali<sup>49</sup>. Questa caratteristica, nella grande maggioranza degli individui, riduce lo spazio di eruzione dell'ottavo che, più tardivo nella comparsa, assai spesso non trova condizioni anatomiche favorevoli alla sua fuoriuscita. In questi casi l'ottavo rimane incluso o semi-incluso all'interno dei tessuti molli e duri del trigono retromolare. L'inclusione porta con sé il rischio di comparsa di patologie di varia natura che ne determinano l'indicazione all'estrazione. Le patologie che più frequentemente sono legate alla presenza di un ottavo incluso sono: pericoronarite, lesioni ossee, danni del secondo molare. In tutti questi casi e in altre situazioni è necessaria l'estrazione dell'ottavo<sup>50</sup>. La chirurgia dei terzi molari inclusi è, nell'ambito della chirurgia orale e maxillo-facciale ambulatoriale, l'intervento che si esegue più comunemente<sup>51</sup>. Tra le complicanze postoperatorie più frequentemente riscontrabili sono dolore, edema, trisma<sup>52</sup>. Una loro corretta gestione permette al paziente un maggior comfort e un recupero delle normali condizioni di salute più veloce. La terapia farmacologica standard consiste nell'utilizzo dell'antibiotico per prevenire infezioni batteriche e di analgesici quali FANS e paracetamolo per ridurre i sintomi dell'infiammazione postoperatoria, i quali - se pur efficaci come analgesici - non hanno azione diretta sull'edema e manifestano numerose reazioni avverse. Lo scopo di questo studio è quello di valutare l'efficacia della bromelina in termini di riduzione dell'edema e dell'algia postoperatorie.

## Materiali e metodi

Lo studio è stato effettuato su un campione di 80 pazienti afferenti presso la nostra unità operativa di chirurgia maxillo facciale ed è stato effettuato in un regime di singolo cieco. Sono stati inseriti pazienti affetti da disodontiasi degli elementi 38 o 48. Gli elementi dovevano risultare in una condizione di inclusione ossea parziale o totale. Criteri d'esclusione erano la presenza di patologie cardiocircolatorie, renali, ematiche, oltre al tabagismo e a una scarsa igiene orale. Per evitare variabili, gli interventi sono stati tutti eseguiti con la medesima procedura. Effettuata un'anestesia tronculare del nervo alveolare inferiore con mepivacaina 3% (Mepi Mynol 1,8 ml, Curaden e un'anestesia plessica con mepivacaina 2% + adrenalina 1:100.000 (Mepi Mynol 1,8 ml, Curaden; nel fornice vestibolare, nei pressi della regione del terzo molare, è stato allestito un lembo di tipo trapezoidale. Una volta eseguita la scheletrizzazione del lembo, la fase successiva dell'intervento è consistita nell'ostectomia, effettuata con fresa a rosetta montata su manipolo dritto e sotto abbondante irrigazione con soluzione fisiologica. Successivamente l'odontotomia, eseguita con fresa a fessura sempre montata su manipolo dritto e sotto irrigazione di fisiologica, seguita dalla lussazione e avulsione dei frammenti dell'elemento dentario. Con cucchiaio chirurgico è stata effettuata la toilette dell'alveolo post-estrattivo, che è stato riempito per fini emostatici con della cellulosa fibrillare. Infine, il lembo è stato chiuso per prima intenzione, con una sutura in seta 3-0. Il giorno dell'intervento, tutti i pazienti hanno iniziato ad assumere una terapia antibiotica (amoxicillina 1 grammo ogni 12 ore per 6 giorni) (Augmentin 1 g, GlaxoSmithKline) e una terapia analgesica, costituita da una compressa di paracetamolo da 1000 mg ogni 8 ore (Tachipirina 1000 mg, Angelini). È stata prescritta l'applicazione topica di impacchi di ghiaccio sul volto in corrispondenza dell'area

**Tabella 1 - Caratteristiche dei campioni.**

	Gruppo 1	Gruppo 2
<b>campione</b>	40	40
<b>M:F</b>	15:25	20:20
<b>età</b>	28,7 ± 10,8	30 ± 13
<b>peso</b>	64 ± 11	66,9 ± 13,4
<b>altezza</b>	167,8 ± 7,9	169 ± 8,4

operata per l'intero giorno dell'intervento. Dal giorno successivo, i pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi, secondo tabelle di randomizzazione. Al gruppo 1 (gruppo AF) è stata prescritta, unitamente al paracetamolo come analgesico al bisogno, una compressa di bromelina ogni 12 ore per 7 giorni (Fortilase 50 mg, Rottapharm Madaus). Al gruppo 2 (C) è stato prescritto unicamente paracetamolo come analgesico al bisogno. Durante lo studio sono stati valutati tre parametri - il dolore, l'edema e l'eritema - indicativi di un quadro di infiammazione acuta. Per la valutazione di

questi parametri è stata utilizzata una scala di punteggio semiquantitativo da 0 a 4, dove 0 corrispondeva all'assenza del parametro clinico studiato e 4 alla presenza dello stesso secondo un grado molto grave.

La prima visita di rivalutazione è avvenuta circa 3 ore dopo l'intervento ( $t_0$ ), la seconda 48 ore dopo ( $t_1$ ). La terza e ultima visita di rivalutazione è avvenuta 7 giorni dopo l'intervento ( $t_2$ ), e in aggiunta alla valutazione dei parametri predetti, è stata registrata la presenza di eventuali eventi avversi, il consumo totale di farmaco analgesico, in termini di giorni e di compresse totali, e, infine, il giudizio di tollerabilità da parte del medico e di efficacia da parte del paziente.

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il test di U di Mann-Whitney per dati indipendenti non parametrici per valutare le differenze tra i due gruppi di studio e il test di Wilcoxon per dati appaiati non parametrici, per valutare la differenza dei valori

dei parametri tra  $t_0$  e  $t_2$  ( $\Delta t$ ). È stato scelto un livello < di significatività del test dell'1% ( $p < 0,01$ ).

## Risultati

I due gruppi sono risultati omogenei per numero, età, peso, altezza e sesso (Tabella 1). La Tabella e il Grafico 2 mostrano i valori del parametro dolore ai diversi tempi di visita, nei due gruppi AF e C.

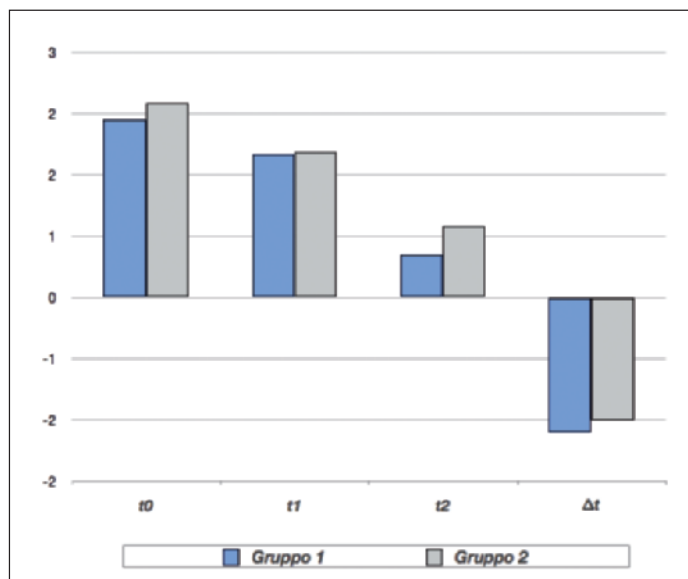
Per entrambi i gruppi il punteggio di gravità del dolore è diminuito dopo 2 giorni di trattamento ( $t_1$ ) in modo significativo rispetto al basale ( $p < 0,01$ ); un ulteriore miglioramento si è registrato dopo 7 giorni ( $t_2$ ).

Il gruppo AF, in trattamento con bromelina, ha mostrato una lieve diminuzione del dolore superiore rispetto a quello di controllo. La differenza tra i due gruppi ( $\Delta$ ) è risultata statisticamente significativa ( $p < 0,01$ ).

Anche per l'eritema il punteggio di gravità è diminuito per entrambi i gruppi dopo 2

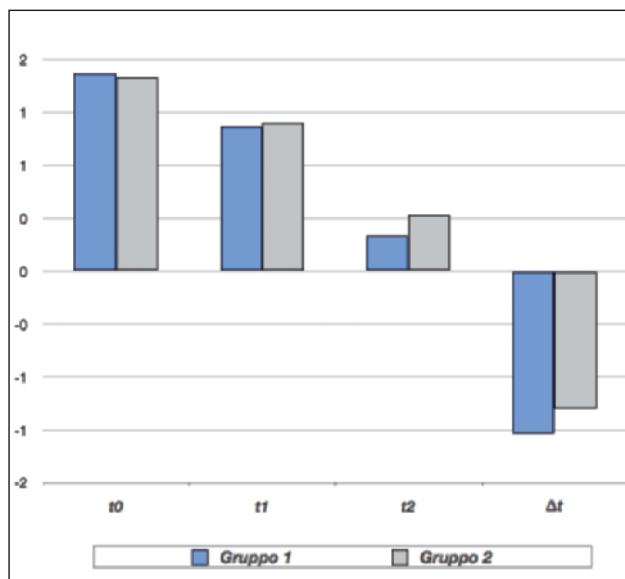
**Tabella e Grafico 2 - Valutazione parametro dolore.**

	Gruppo 1	Gruppo 2
$t_0$	2,1 ± 0,84	2,3 ± 0,74
$t_1$	1,75 ± 0,7	1,7 ± 0,7
$t_2$	0,5 ± 0,5	0,8 ± 0,790
$\Delta t$	-1,65 ± 0	-1,50 ± 0,8



**Tabella e Grafico 3 - Valutazione parametro eritema.**

	Gruppo 1	Gruppo 2
$t_0$	1,40 ± 0,81	1,3 ± 0,6
$t_1$	1,0 ± 0,83	1,05 ± 0,6
$t_2$	0,25 ± 0,4	0,40 ± 0
$\Delta t$	-1,15 ± 0,8	-0,9 ± 0,73

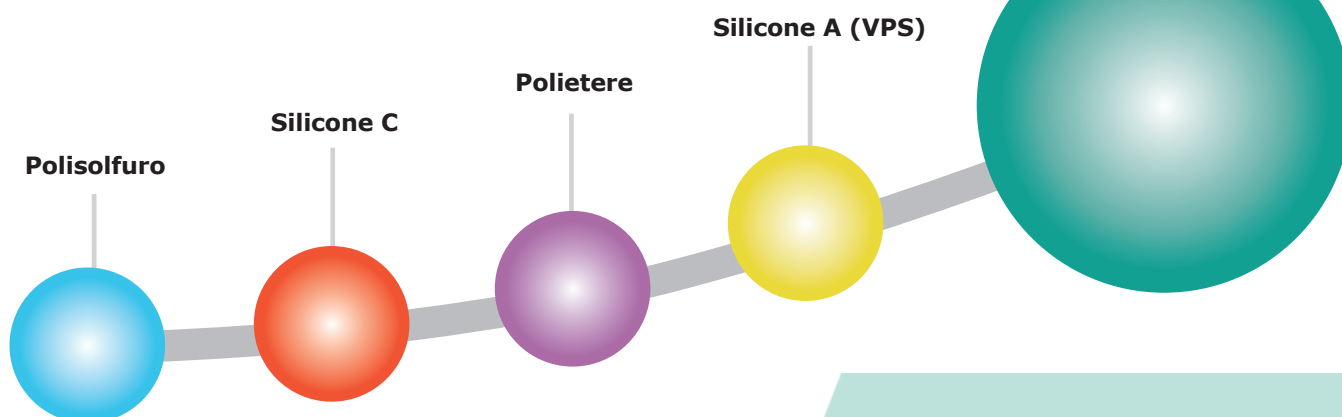


# IL MONDO DELL'IMPRONTA È CAMBIATO

## EXA'lence di GC

concentra in un'unica nuova formulazione  
tutti i vantaggi dei siliconi e dei polieteri  
senza averne gli svantaggi.

VPES™  
EXA'lence



**EXA'lence di GC**  
Una gamma di viscosità  
completa per tutte  
le tecniche d'impronta

# EXA'lence

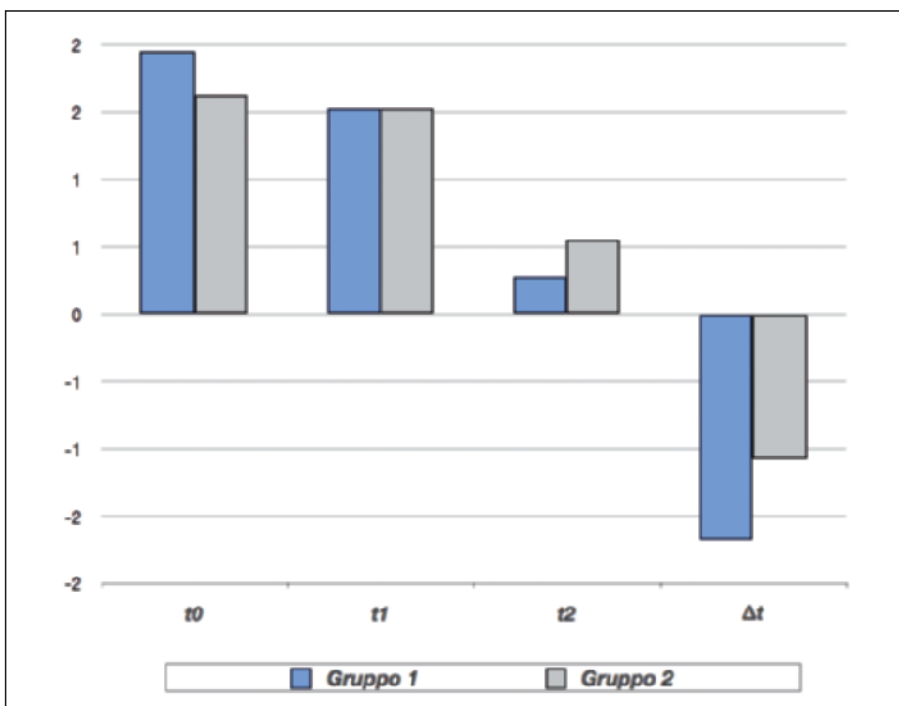
**GC**

WWW.GCITALIA.IT

	Gruppo 1	Gruppo 2
$t_0$	$1,950 \pm 0,714$	$1,625 \pm 0,704$
$t_1$	$1,525 \pm 0,816$	$1,525 \pm 0,640$
$t_2$	$0,275 \pm 0,452$	$0,55 \pm 0,503$
$\Delta t$	$-1,675 \pm 0,693$	$-1,075 \pm 0,655$

	Gruppo 1	Gruppo 2
compresse/die	$2,562 \pm 0,609$	$2,588 \pm 0,548$
giorni di terapia	$4,564 \pm 1,532$	$4,815 \pm 1,570$

**Tabella e Grafico 4 - Valutazione parametro edema.**



**Tabella 5 - Consumo analgesici.**

dell'infiammazione postoperatoria. Il nostro studio dimostra come la bromelina nella chirurgia dei terzi molari abbia un effetto prevalentemente antinfiammatorio e antiedemigeno in una tipologia d'intervento che vede, tra le sue complicanze postoperatorie più frequenti, lo sviluppo di edemi anche di notevoli dimensioni nelle regioni del capo e del collo<sup>52</sup>.

La lieve riduzione del dolore va interpretata considerando che tale parametro era già controllato da una terapia analgesica dedicata<sup>53</sup>. La riduzione in sé comunque dimostra un'azione sinergica da parte della bromelina con la terapia standard utilizzata in questo tipo di intervento. Il presente studio consolida i risultati precedenti che dimostravano l'efficacia antiedemigena della bromelina nella chirurgia dei terzi molari inferiori. Tali studi valutavano la riduzione dell'edema misurando la distanza trago-pogonion. Nel lavoro più recente, sono stati reclutati pazienti con entrambi i terzi molari inferiori inclusi, in modo tale da poter confrontare all'interno dello stesso paziente sia il gruppo studio che il controllo. Entrambi gli studi hanno confermato un'azione antiedemigena della bromelina nella chirurgia dei terzi molari<sup>54-55</sup>. La bromelina ha un ottimale profilo di sicurezza terapeutica riferito al dosaggio abituale. In conclusione, la bromelina è una sostanza sicura e ben tollerata, che in associazione alla terapia standard nell'estrazione dei terzi molari incluso porta a un miglioramento del decorso postoperatorio rispetto alla sola terapia standard.

Paolo Ordesi  
paoloroberto.ordesi@me.com

giorni di trattamento ( $t_1$ ) in modo significativo rispetto al basale ( $p < 0,01$ ), con un'ulteriore miglioramento dopo 7 giorni ( $t_2$ ).

Il gruppo AF ha mostrato una diminuzione dell'eritema superiore rispetto al gruppo di controllo. La differenza tra i due gruppi ( $\Delta$ ) è risultata statisticamente significativa ( $p < 0,01$ ) (Tabella e Grafico 3).

Infine, il parametro edema ha mostrato un miglioramento significativo rispetto al basale per entrambi i gruppi dopo 2 giorni di trattamento ( $t_1$ ) ( $p < 0,01$ ), con un'ulteriore miglioramento dopo 7 giorni ( $t_2$ ).

Il gruppo AF ha mostrato un'importante diminuzione dell'edema superiore rispetto a quello di controllo. La differenza tra i due gruppi ( $\Delta$ ) è risultata statisticamente significativa ( $p < 0,01$ ) (Tabella e Grafico 4).

Il consumo di analgesici è stato

sovrapponibile tra i 2 gruppi, sia in termini di numero di compresse al giorno ( $2,562 \pm 0,609$  vs  $2,588 \pm 0,548$ ) che di giorni di terapia ( $4,564 \pm 1,532$  vs  $4,815 \pm 1,570$ ) (Tabella 5).

È stato registrato un solo evento avverso, di natura emorragica ed emetica, nel gruppo C.

## Discussione e conclusioni

La bromelina è una sostanza che ha un potente effetto antinfiammatorio e antiedemigeno. Studi hanno evidenziato come agisca a più livelli nei meccanismi patogenetici della reazione infiammatoria acuta. La sua azione sinergica è stata dimostrata nelle terapie antibiotiche, nella terapia anticoagulante orale, nella terapia delle osteoartriti, degli infortuni muscolo scheletrici, dell'artrite reumatoide. La letteratura riporta anche studi sulla sua efficacia nella gestione