

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI ROMA "LA SAPIENZA"

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Scuola di specializzazione in

Chirurgia Odontostomatologica

Titolare: Prof. Maurizio Ripari

TESI DI SPECIALIZZAZIONE

STUDIO CLINICO SPERIMENTALE A DOPPIO CIECO,
SUGLI EFFETTI DEL BETAMETASONE IN DOSE
SINGOLA NEI CONFRONTI DELLA
SINTOMATOLOGIA DA ESTRAZIONE DEL TERZO
MOLARE INFERIORE INCLUSO

Relatore :

Chiar.mo Prof. M.RIPARI

Specializzando:

Correlatore:

Dott. MARIO CHIEFFO

Dott.Gian Luca Sfasciotti

matr.CV6318

ANNO ACCADEMICO 2000/2001

INDICE

INTRODUZIONE	pag.1
I FARMACI CORTICOSTEROIDI	pag.16
MATERIALI E METODI	pag.41
-Analisi Statistica	pag.55
RISULTATI	pag.60
DISCUSSIONE DEI RISULTATI	pag.89
CONCLUSIONI	pag.102
BIBLIOGRAFIA	pag.106

Introduzione

Il processo infiammatorio è indispensabile nella guarigione delle ferite chirurgiche in genere . Nella pratica chirurgica odontostomatologica però, una reazione eccessiva a volte causa al paziente edema, trisma muscolare e dolore che condizionano negativamente il decorso post-intervento.

L'edema molto elevato può compromettere la cicatrizzazione.

Il trisma e il gonfiore possono limitare l'assunzione di cibi e rendere difficoltoso il mantenimento di un adeguata igiene orale.

La paura di amplificare la sensazione spiacevole del dolore può indurre il paziente a trascurare a priori la detersione della ferita; in casi limite i rigonfiamenti orale e faringeo, interferendo con la respirazione, possono mettere a rischio la vita del soggetto.

Molti accorgimenti per ridurre il gonfiore post-

operatorio non richiedono l'uso di farmaci (chirurgia atraumatica, crioterapia, compressione della ferita ecc.) .

Un'attenta anamnesi può rivelare l'utilizzo da parte del paziente di farmaci capaci di rallentare il processo di guarigione e che quindi non dovrebbero essere assunti a seguito di un intervento chirurgico (25). L'acido acetilsalicilico, ad esempio, rallentando l'emostasi può ostacolare la guarigione e indurre un sanguinamento sotto mucoso (16,34). A sostegno di ciò sono stati descritti maggiori rigonfiamenti e maggiore incidenza di ecchimosi in soggetti che utilizzavano l'aspirina da prima dell'intervento.

Tra gli accorgimenti da adottare, anche una tecnica chirurgica atraumatica e attenta può minimizzare il danno a carico dell'osso, del periostio e delle mucose. La stessa durata dell'intervento viene presa in considerazione per fare previsioni sulla durata e l'entità dell'infiammazione post-operatoria.

L'applicazione di impacchi freddi immediatamente dopo l'atto chirurgico può costituire un ulteriore beneficio nella terapia del gonfiore post-operatorio.

Oltre all'attuazione di questi accorgimenti non farmacologici quasi sempre si preferisce, per accelerare il processo di guarigione, somministrare farmaci di sicura efficacia e, in particolare, antinfiammatori steroidei e non dei quali si riconosce l'attività antiedemigena ed antidolorifica.

Tra questi ultimi, gli studi che riguardano terapie post-operatorie a base di glucocorticosteroidi, hanno valutato quasi sempre positivamente questo tipo di trattamento, soprattutto se a dosaggio elevato o protratto nel tempo (1,15,33); per contro è noto che una somministrazione di questo tipo ha un effetto di tipo feedback negativo sul sistema ipofisi-surrene che si traduce nella diminuzione o soppressione della secrezione di cortisolo da parte della ghiandola surrenale.

Dato che l'entità della diminuzione osservata si è dimostrata direttamente proporzionale sia alla dose che alla durata del trattamento, negli studi clinici più recenti sono state testate delle terapie che prevedevano due o addirittura una sola somministrazione di glucocorticoide. Diversi Autori (1,41) hanno infatti dimostrato che questo tipo di prescrizione (nel caso specifico Desametasone 8mg. e.v. in dose singola), nonostante sopprima la risposta adrenergica per circa 7 giorni, non dà complicazioni in soggetti sani.

Rimane, però, ancora da stabilire esattamente la dose soglia sotto la quale gli effetti del cortisonico sono paragonabili a quelli di un placebo e, ancor più importante, resta da definire l'esatta relazione dose-risposta che permetta di determinare quantitativamente le dosi che abbiano un effetto farmacologico rilevante).

Inizialmente si è partiti da una revisione della letteratura per confermare l'assenza di dati clinici e statistici sul Betametasone usato con questa

posologia .

I primi risultati clinici riportati in letteratura sull'uso dei glucocorticosteroidi risalgono a Spies et al. (1952) e Streaan & Horton (1953). Con il passare degli anni, parallelamente alla nascita di glucocorticosteroidi sintetici sempre più potenti, l'utilizzo di questi farmaci è aumentato sempre di più nella chirurgia orale, pur sfruttando diverse posologie e somministrazioni, sempre però finalizzate ad un'efficace riduzione delle sequele infiammatorie conseguenti ai traumi chirurgici come quello a seguito dell'estrazione dei terzi molari inclusi (26).

Nei diversi studi applicati alla chirurgia odontostomatologica sono state utilizzate principalmente due modalità : somministrazioni ripetute di corticosteroidi oppure terapia "acuta giornaliera" (la cosiddetta: "pulse therapy").

Mentre il protocollo della prima implica una somministrazione steroidea intensa di circa 48/72

ore, la seconda prevede una dose singola o giornaliera, e.v. o i.m., in quantità sovracfarmacologica, di un glucocorticosteroide equivalente a circa 0,5-2 g. di prednisone.

Molti ricercatori hanno ritenuto per anni che dosi modeste di steroidi, anche se ripetute (es. 40 mg. die di prednisone o di un suo equivalente per un totale di 5-7 giorni), dessero una soppressione pressoché inesistente dell'asse Ipofisi-Surrene (6,18,20).

E' stato però in seguito dimostrato che queste somministrazioni, sebbene abbastanza ravvicinate e concentrate (p.es 25mg di prednisone 2 volte al dì per 5 giorni), sopprimono la risposta adrenergica allo stress, facendola ricomparire solo dopo 5 giorni dall'ultima dose (32,40).

Si è visto, d'altro canto, che questo rischio può essere ridotto da una somministrazione in prima mattina, a giorni alterni ma ancor più dall'impiego di una dose singola (2,41).

Per questo motivo negli ultimi anni si è

preferito concentrare tutta la somministrazione in una dose singola per limitare al minimo gli effetti collaterali presenti nel trattamento protratto con glucocorticoidi (32).

Il vantaggio del dosaggio **orale** ha trovato in genere molti autori concordi; purtroppo la sua efficacia dipende dalla collaborazione del paziente e dalla sua scrupolosità nel seguire la prescrizione.

Riguardo alla somministrazione orale di Betametasone (14,4 mg. in totale), è stata riportata una riduzione dell'edema post-operatorio (a 48 ore) di 6 volte superiore al gruppo di controllo (18). La terapia post-operatoria è risultata, inoltre, ugualmente efficace rispetto a quella che prevedeva anche una ulteriore dose pre-operatoria .

Negli ultimi 15 anni, nell'unico studio con somministrazione orale (5) riportato nell'index medicus , è stato utilizzato l'equivalente di 2.25mg giornalieri di Desametasone (la dose più bassa risultata efficace clinicamente) con un controllo a distanza fino a 7 giorni e con risultati

statisticamente insignificanti nel miglioramento del dolore, del gonfiore e del trisma ad eccezione dell'immediato post-operatorio (26). Nella maggior parte degli studi, comunque, il dosaggio degli steroidi usati (la dose media era meno di 3,50 mg di desametasone al giorno) è stato basso e i periodi di osservazione post-operatori brevi. I risultati, valutati complessivamente, hanno riportato un miglioramento *clinico* del dolore, gonfiore e trisma ad eccezione degli studi di Nathanson e Seifert che non hanno riportato miglioramenti del trisma (5, 7,18,20, 21,27).

Le conclusioni rimangono le stesse anche se si prendono in considerazione solo le ricerche che hanno effettuato un'analisi statistica per determinare la significatività terapeutica dell'uso di steroidi.

Nessuno di questi studi riscontrò *clanicamente* effetti collaterali importanti a seguito dell'uso di steroidi.

In conclusione la terapia con glucorticosteroidi

orali nella chirurgia dei terzi molari, se da un lato ha dato risultati positivi, dall'altro è per alcuni effetti (soppressione dell'asse ipofisi surrene) incerta e non esattamente codificata con protocolli universalmente accettati.

Altri studi hanno proposto una somministrazione **endovenosa** che, sulla base delle esperienze cliniche e delle conoscenze farmacologiche precedenti, prevedeva una singola ma consistente dose di glucocorticoide (l'equivalente di 23.51 mg. di desametasone per giorno in 3 studi su 4). In questi lavori furono previsti periodi di osservazione post-operatoria più lunghi (in media 7 giorni) e l'applicazione di un'analisi statistica per determinare la significatività dei risultati (4,19,36).

Tutti questi studi hanno descritto un significativo miglioramento del gonfiore a seguito della somministrazione e.v. pre-operatoria di glucocorticosteroidi. L'effetto comunque era strettamente limitato all'immediato post-operatorio.

Il miglioramento di dolore e trisma è stato, invece, più difficilmente dimostrabile. Questi risultati suggeriscono, quindi, che l'efficacia terapeutica può essere prolungata mediante una ulteriore somministrazione post-operatoria.

Come per i glucocorticoidi orali, non fu notato clinicamente alcun effetto collaterale evidente.

Gli studi in cui è stata usata la **via intramuscolare** sono i più attuali. Questi si basano su periodi di osservazione più lunghi (media di 6,5 giorni) e tutti, tranne uno, hanno analizzato statisticamente i risultati (10,11,22,31,37,38). In genere prevedono l'utilizzo di un dosaggio medio-elevato(11,38), e mostrano un miglioramento statisticamente significativo dei valori di gonfiore/edema e trisma a seguito di somministrazione di glucocorticosteroidi.

Le somministrazioni esclusivamente pre-operatorie o post-operatorie sia per via orale, così come per via intramuscolare, sembrano, secondo gli studi di Skjelbred & Lokken, dimostrare gli stessi

miglioramenti significativi del dolore, gonfiore e trisma (37,38).

Ancora una volta non si sono riscontrati effetti collaterali clinici significativi in questi studi.

Riguardo al **dosaggio** dei glucocorticoidi, la letteratura riporta l'uso di dosi che vanno dagli 80 ai 625 mg di idrocortisone (HCE) (14). Nessuno degli Autori ha mai spiegato come o perché è stata testata una determinata dose di corticosteroide. E' comunque logico pensare che le dosi che superano l'increzione idrocortisonica massima giornaliera ottenuta sotto stress (circa 300 mg di HCE per controbilanciare quest'ultimo) risultino di sicura efficacia (1,2,14).

Da quanto detto appare evidente che gli studi effettuati in passato sull'argomento hanno dato dei risultati poco chiari e non comparabili spesso a causa di errori o di grosse discrepanze nella metodologia. Le variazioni del tipo di molecola, della dose, del timing di somministrazione, delle modalità di misurazione del gonfiore e della

cadenza delle osservazioni post-operatorie hanno portato a non avere delle linee guida riguardo l'efficacia della terapia (4,5,7,10,11,15,18,19,20, 21,22, 27,31,36,37,38).

Comunque da una revisione attenta di questa letteratura (Tab.A) emergono diverse **conclusioni**:

- L'efficacia dell'assorbimento del farmaco per os fa apparire questa via comparabile con la somministrazione parenterale. Indagini precedenti, ad ogni modo, non sono state convincenti riguardo ai miglioramenti clinici a seguito di somministrazione orale a causa dell'uso di bassi dosaggi e di brevi periodi di osservazione (5,7,18,20,27).

- La via endovenosa ha evidenziato come una dose singola dia un immediato miglioramento del dolore, del gonfiore e del trisma ma di breve durata. Dovrebbe quindi a questa seguire una somministrazione aggiuntiva post-operatoria (e.v., i.m. o per os) per ottimizzare l'effetto (1,4,15,19, 26,36) .

Tab.A Comparazione degli studi che hanno testato l'effetto dei glucocorticosteroidi sulla sequela infiammatoria conseguente alla chirurgia del terzo molare. Legenda : B=betametasone; D=desametasone; mP=metilprednisolone; P=prednisolone

Ref.	N°paz	Tipo di chirurgia	Trattamento	Risultati
Nathanson Nr (27)	90	Estrazione , alveoloplastica	B 0.6 mg. QID x 4 gg.	Tendenza per il B alla riduzione di dolore, trisma, edema , ecchimosi
	40	Ottavi inclusi		
	23	Apicectomie		
Caci F et al.(7)	129	Ottavi inclusi	P 5mg. ogni 4 h il giorno dell'intervento, quindi ogni 6 ore per 3 gg.	P riduce significativamente trisma e dolore ma non ha effetti sull'edema
Huffmann G (19)	129	Ottavi inclusi	40 mg. mP o 125mg. P per e.v. immediatamente pre-operatoriamente	Riduzione significativa dell'edema sia nei gruppi a 24-48h post-operatori. Nessuna differenza statistica
Ware WH	51	Ottavi inclusi	9 mg. D , o 13,5 mg. D per os in 3 gg.	Nessuna differenza statistica tra i gruppi per edema/trisma
Linenberg WB (20)	121	Ottavi inclusi, denti con ascesso, alveoloplastica	D 1mg. TID x 2 gg.	D riduce il trisma, l'edema e l'infezione
Hooley JR(18)	47	Ottavi bilaterali	1,2 mg. B la sera prima, 1,2 mg. B QID fino ad un totale di 14,4 mg.	Controllo vs B (48ore) : 5.6:1 rapporto edema 2:1 somministr. Analgesici 10:9mm diminuz. apertura
Skjelbred P Lokken P (37)	24	Ottavi bilaterali	B 9 mg. i.m. pre-operatoriamente	B vs placebo : Gonfiore 23mm: 51mm in terza giornata ; 3,5mm:11,3 mm in sesta giornata Riduzione dell' Apertura della Bocca : 23% vs 44% in terza giornata 7% vs 21% in sesta giornata
Sisk AL Bonnington GJ (36)	60	Ottavi inclusi	Flurbiprofene 50 mg. per os o mP 125 mg. e.v prima dell'intervento	Effetto analgesico : nessuna differenza; Apertura bocca : nessuna differenza; Gonfiore : oggettivamente mP migliore ; soggettivamente mP e Flurbiprofene migliori del placebo a 72h postop.
Beirne OR(4)	31	Ottavi inclusi	mP 125 mg. e.v. appena prima dell'intervento	Nessun dolore: 1a 3a 5a mP 17/20 17/24 21/24 placebo 4/20 8/24 11/18 Gonfiore: significativamente minore con mP Trisma: nessuna differenza statistica
Messer & Keller (22)	5000	Ottavi inclusi (osservazione clinica retrospettiva)	D 4mg. pre-operatoriamente nel massetere	Miglioramento clinico predicibile di gonfiore e trisma. Miglioramento fino all'annullamento del dolore.(solo da osservazioni cliniche)
Pedersen A (31)	30	Ottavi bilaterali	D 4mg. pre-operatoriamente nel massetere	Controllo a 48h e a 7gg: Trisma e gonfiore ridotti del 50% ; Dolore ridotto del 30%
Ensen E Tasar F Akhan O (12)	20	Ottavi bilaterali	mP 125 mg. e.v. dell'intervento	Controllo Edema: Ecografico 48h (1Dimensione): 29% in meno TC a 48h (2Dimensioni): 42% in meno Dolore 48h: 42% in meno Apertura bocca : significativamente ridotta Controllo HPA : alterazioni non significative
Bystedt Nordenram (5)	20	Ottavi bilaterali (somministrazione Cross-over)	mP 20 mg. il giorno dell'intervento (12mg. preop.)+ 12 die x 2gg (Totale 44 mg.)	Nessun miglioramento statisticamente significativo di dolore , gonfiore e trisma ad eccezione dell'immediato post-operatorio(14).
Edilby , Canniff (10)	60	Terzi molari	D 4 mg. i.m. pre-operatoriamente 4 mg i.m. postoperatoriamente	Nessun miglioramento statisticamente significativo ,nessun effetto collaterale

-La via intramuscolare è efficace anche in dose singola, somministrata sia nel pre che nel post-operatorio. Questo perché con un dosaggio elevato si ottiene un effetto “magazzino” significativo durante i primi giorni post-operatori che può rendere non necessaria una somministrazione addizionale (26).

-La somministrazione del farmaco nel muscolo massetere, al posto dell'iniezione tradizionale nelle masse muscolari distanti dal sito operatorio (gluteo, deltoide), non sembra aver migliorato significativamente l'azione antinfiammatoria (5,10, 11,22,31,37,38).

Attualmente, anche in odontoiatria, la tendenza della terapia farmacologica, è quella di somministrare farmaci di sicuro effetto per periodi di tempo sempre più brevi .

Alla luce di tutte queste considerazioni, il nostro lavoro contribuisce a progredire in questa direzione attraverso la valutazione dell'efficacia antinfiammatoria di una singola dose di Betametasone 4 mg. i.m., somministrato post-operatoriamente ad interventi di chirurgia orale.

Come intervento prototipo è stata scelta l'estrazione dei terzi molari inferiori inclusi perché è una chirurgia di

routine che consente di usare lo stesso paziente come caso e controllo, in quanto permette di effettuare due interventi sovrapponibili, anche a distanza di tempo, sulla stessa persona. Inoltre è un intervento che può essere più o meno traumatico a seconda del tipo di inclusione e della tecnica chirurgica.

E' stato, quindi, effettuato un test clinico a doppio cieco con cross-over per valutare la risposta infiammatoria conseguente all'estrazione di terzi molari inferiori inclusi e non. La raccolta di dati è avvenuta mediante controlli post-operatori a 3 e 7 giorni durante i quali si annotavano dolore, gonfiore e trisma.

I dati così ottenuti, sono stati elaborati usando test di significatività (χ^2 di Pearson e t di Student).

I farmaci Corticosteroidi

Il Cortisone è un ormone glicoattivo prodotto dalla zona fascicolata della corteccia surrenale . Esso, oltre ad essere il prototipo delle molecole corticoidi glicoattive, fu il primo farmaco corticosteroide (denominato composto E di Kendall) utilizzato fin dal 1950 per le sue proprietà antinfiammatorie nell'artrite reumatoide (26,29).

La Fig.A mostra alcuni derivati semisintetici degli ormoni glicoattivi prodotti dalla zona fascicolata della corteccia surrenale .

La glicoattività dei cortisonici è una proprietà rappresentata biochimicamente dalla "gluco-neogenesi" cioè la produzione del glucosio a partire dagli amminoacidi (29). Gli effetti della gluconeogenesi sulla sintesi di proteine e dell'RNA varia a seconda dei tessuti: fegato, muscolo, tessuto linfatico ecc. Nel fegato aumenta l'RNA e l'incorporazione di amminoacidi nei ribosomi ad

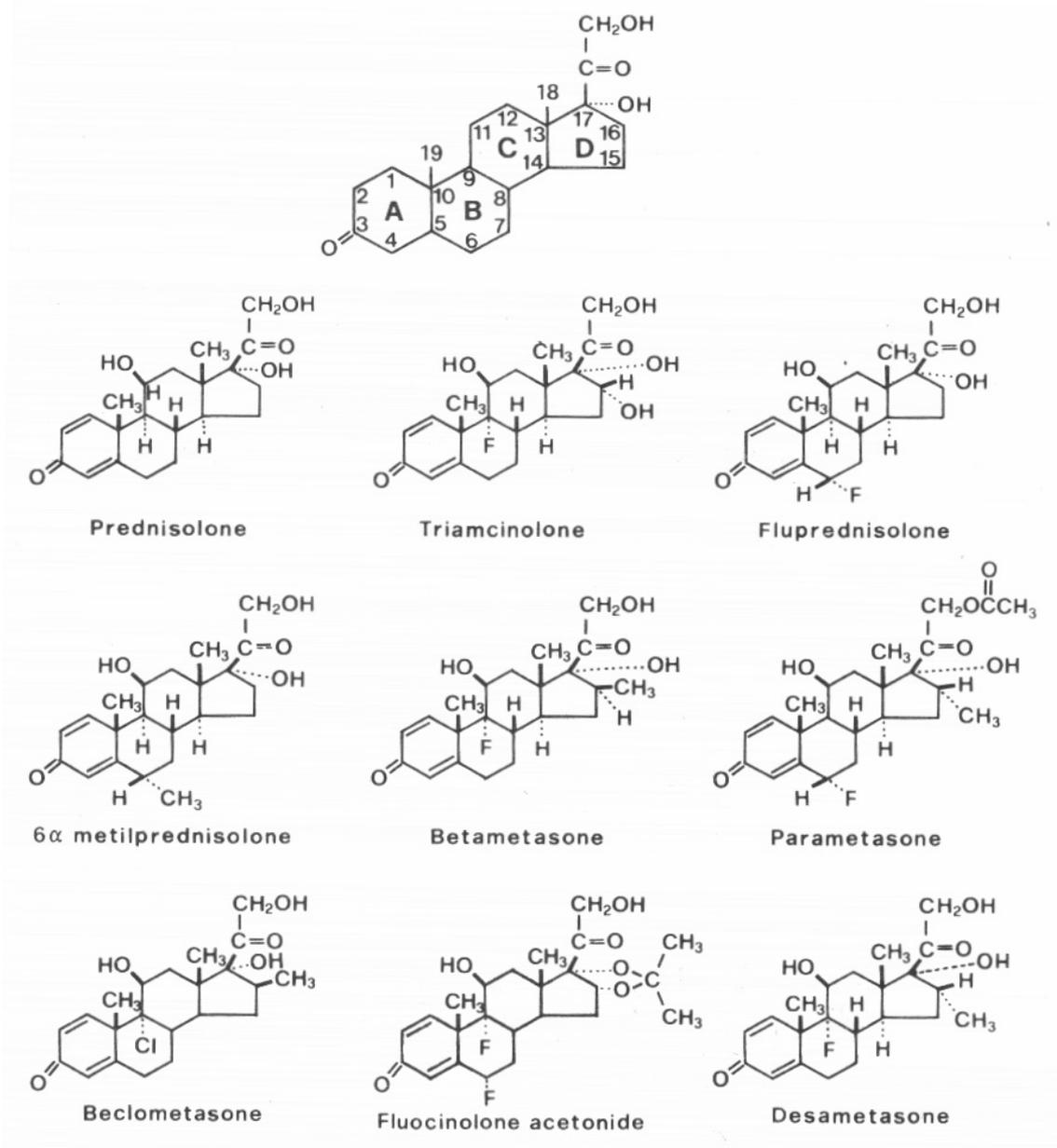


Fig.A Formule dei Cortisonici e Derivati

opera di enzimi gluconeogenici . A livello dei fibroblasti l'effetto è una riduzione del metabolismo proteico che si manifesta con la diminuzione di formazione e secrezione del collagene (13,29). Allo

stesso modo nel muscolo scheletrico e nel tessuto linfoide provoca una riduzione di sintesi di proteine di RNA e quindi una generale tendenza all'atrofia. La conseguenza è un aumento dell'aminoacidemia che stimola l'uropoiesi e negativizza il bilancio azotato (ipoproteinemia, miopatia, osteoporosi, iposomatismo) . L'azione sul tessuto adiposo si manifesta con la lipolisi di tipo catecolaminica.

Gli effetti metabolici della somministrazione cronica di corticosteroidi sono l'iperglicemia , il diabete insulinoresistente, la distribuzione centri-peta del grasso (obesità del tronco, dimagrimento degli arti), l'osteoporosi (essenzialmente a carico delle ossa trabecolari come le vertebre), e un rallentamento dell'accrescimento nel bambino (16).

I glucocorticoidi inibiscono l'infiammazione agendo a monte di tutte le sue fasi (Tab.B).

Il meccanismo degli steroidi ha, da un lato, un'azione indiretta che consiste nella sintesi e liberazione di inibitori proteici (di differente peso molecolare) della fosfolipasi A₂, che bloccano la formazione di acido arachidonico e inibiscono,

Tab.B Meccanismi antireazionali dei cortisonici (da Paroli E.)

Meccanismi antireazionali dei cortisonici

- Inibizione della chemiotassi leucocitaria
 - Potenziamento dell'attività antiflogistica e anticitolitica mediata dall'AMPc

 - Effetto lisosomotropo
 - Aumento dell'attività antiproteasica (alfa₁antitripsina)
 - Effetto citostatico sui fibroblasti
 - Inibizione della sintesi proteica e nucleoproteica in cellule reattive
-

quindi, tutte le vie per la formazione di prostaglandine, trombossani, prostacicline, leucotrieni e HPETEs. Oltre a questo, i corticosteroidi esplicano un'azione inibitrice diretta sull'effetto capillaro-permeabilizzante dei leucotrieni C₄ e D₄ (16).

Tali meccanismi interrompono l'aumentata permeabilità capillare prodotta dall'istamina e dalle chinine, diminuiscono la dilatazione dei capillari, la migrazione di leucociti e dei fagociti, così come la produzione delle chinine. In ultima analisi sopprimono in modo diretto l'edema, l'essudazione e, nell'asma

allergico, la broncocostrizione.

L'effetto sul sistema immunitario è intimamente connesso a quello visto sulla flogosi. Nel tessuto linfoide, il cortisone provoca l'arresto della proliferazione delle cellule T, l'inibizione della risposta macrofagica (MIF) e, ad alte dosi, l'arresto della sintesi di anticorpi (29,41).

Il dolore infiammatorio non viene, invece, influenzato direttamente, ma è solo una conseguenza della riduzione dell'edema (27).

Nella guarigione post-chirurgica, i cortisonici agendo a livello della formazione del collagene e dei mucopolisaccaridi interferiscono sui processi cicatriziali che conseguono a perdite di sostanza, a riparazione di ferite, ulcere e necrosi tissutali (2,13).

In particolare è stata notata una diminuita resistenza alla tensione dei margini delle ferite, anche se quest'effetto era in parte reversibile mediante somministrazione topica di vitamina A (24). Test clinici sulla riparazione delle ferite nel ratto, trattato cronicamente con cortisonici, non dimostrano nessun ritardo di guarigione a 10 giorni dal trauma.

Successivamente, da 10 a 25 giorni, si nota una ritardata maturazione del tessuto di granulazione e una mancanza di riepitelizzazione. Anche dopo il venticinquesimo giorno si continua ad avere una incompleta epitelizzazione e una lieve interferenza con la formazione di nuovo osso (13).

L'azione complessiva determina, inoltre, una riduzione della reattività verso stimoli chimici, batterici, virali e tossinici.

Prednisone, Metilprednisolone e Idrocortisone prevengono selettivamente la leucotassi eosinofila, il Betametasone inibisce quella neutrofila (30).

I corticosteroidi sembrano quindi, da studi effettuati su animali, ritardare la guarigione. Questa risposta negli animali, però, non può essere direttamente estrapolata ed applicata all'uomo in quanto l'allungamento della guarigione della ferita è associato ad una somministrazione cronica, mentre non è stato dimostrato con regimi di dosaggio

**Tab.C Controindicazioni all'uso dei corticosteroidi (da Hooley & Hohl ,
Koopmann)**

Controindicazioni all'uso dei corticosteroidi

ASSOLUTE

- Tubercolosi attiva, pregressa guarita o non completamente guarita
 - Trattamenti immunizzanti
 - Herpes simplex oculare
 - Glaucoma primario
 - Psicosi acute
 - Allergia (al bisolfito e metabisolfito)
-

RELATIVE

- Diverticolite
 - Anastomosi intestinale recente
 - Ulcera peptica attiva o latente
 - Sindrome di Cushing
 - Insufficienza renale
 - Ipertensione
 - Tendenza alla tromboembolia o tromboflebite
 - Osteoporosi
 - Diabete mellito
 - Miastenia grave
 - Tendenze psicotiche
 - Infezioni acute o croniche
 - Primo trimestre di gravidanza
-

acuti che si applicano in chirurgia.

A dosi farmacologiche di gran lunga superiori alle quantità secrete fisiologicamente, si manifesta un effetto mineralattivo sul tubulo renale distale con

scambio del K^+ escreto con il Na^+ riassorbito. La presenza di ipertensione o di glaucoma (Tab.C), secondari a questo fenomeno, sono però controindicazioni riservate più ai mineralcorticoidi che agli steroidi glicoattivi (glucocorticoidi).

Le infezioni acute o croniche che possono essere già presenti, o che possono facilmente instaurarsi (p.es. estrazione di un terzo molare incluso con infezione pericoronale), sono controindicazioni relative a patto che, contemporaneamente alla terapia glucocorticoide, si instauri sempre una terapia antibiotica di sicura efficacia. D'altro canto diversi autori (10,11,12, 15,17,38) tra cui anche Hooley JR (studio di 47 casi sul Betametasone per os) non hanno riscontrato nessuna infezione post-operatoria dopo l'estrazione dei terzi molari con assunzione di corticosteroidi per os (18).

Il rischio di una insufficiente risposta anticorpale, invece, ne controindica l'uso in concomitanza con trattamenti immunizzanti (Tab.C). Con un meccanismo simile, in pazienti

Tab.D Effetti collaterali potenziali dei corticosteroidi (da Linenberg, Claman, Swartz & Dluhy, Munk et al, Preuss)

Effetti collaterali potenziali dei corticosteroidi

- Soppressione dei meccanismi di difesa corporea con diminuita resistenza alle infezioni
 - Ipertensione
 - Iperglicemia
 - Alcalosi Ipocloremica e Iperkaliemica
 - Perforazione di ulcere gastrointestinali
 - Amenorrea
 - Irsutismo
 - Acne
 - Psicosi con euforia e instabilità mentale
 - Ecchimosi
 - Osteopenia
 - Glaucoma
 - Insonnia
 - Aumento dell'appetito
 - Reazioni allergiche
-

con tubercolosi latente o con risposta positiva alla tubercolina i glucocorticoidi possono riattivare la malattia.

Nei soggetti anziani, infine, è da tenere presente la funzionalità epatica che, se diminuita, può prolungare gli effetti degli steroidi che sono tutti metabolizzati nel fegato (26,34).

L'uso prolungato dei corticosteroidi è associato ad una serie di effetti collaterali (Tab.D), che, ad eccezione delle reazioni allergiche, sono proporzionali alla durata e all'intensità della terapia.

Come conseguenza della vasta azione farmacologica dei cortisonici, gli effetti indesiderati potenziali coinvolgono l'accrescimento (iposomatismo), l'immunità (maggiore tendenza alle infezioni specie se virali tipo herpes simplex; minore difesa antineoplastica), l'osteogenesi (diminuita formazione di matrice ossea e aumentato riassorbimento di Calcio). L'effetto inibitorio sull'utilizzo periferico del glucosio e la stimolazione della gluconeogenesi aggravano il diabete mellito (24). La ritenzione di liquidi e l'ipertensione condizionano il glaucoma e l'equilibrio mentale (aumento pressione endo-cranica). La forza muscolare è diminuita (atrofia, miopatia).

Inoltre la ritenzione di sodio può provocare ipertensione, aggravamento di glaucoma o sua insorgenza in soggetti predisposti.

Tab.E Valori di glicoattività e mineralattività di alcuni tra i più diffusi corticosteroidi (da Paroli E.)

Corticosteroide	Attività relativa (mEq)	
	Glicoattiva	Mineralattiva
Idrocortisone	1	1
Cortisone	0.8	0.8
Prednisone	4.5	0.8
Prednisolone	4.5	0.8
Metilprednisolone	5-6	0.5
Triamcinolone	4-5	Minima
Desametasone	30	Minima
Betametasone	30	Minima

Praticamente inevitabile, in tutti i casi , una interazione con l'asse ipofisi-surrene e con l'equilibrio ormonale preesistente (29).

Gli interventi chirurgici si avvantaggiano dell'azione di potenti steroidi sintetici, provvisti soprattutto di glicoattività, e sprovvisti, per quanto possibile, di mineralattività. Quest'ultima è causa di effetti indesiderati sul ricambio idrosalino (edema, ipertensione) che contrastano l'effetto antiflogistico perseguito dalla terapia (19,29).

Nella Tab.E sono elencati i valori di glicocattività e mineralattività dei principali corticosteroidi.

L'Idrocortisone è lo standard con cui paragonare gli altri glucocorticosteroidi sintetici (26) e convenzionalmente gli si assegna un valore uguale a 1.00 di azione antinfiammatoria. Rispetto a questo, le molecole di Betametasone e Desametasone sono da 20 a 30 volte più potenti (26).

Inoltre, vi è una risposta significativa in termini di effetti mineralcorticoidi da parte dell'Idrocortisone, mentre questa è minima o del tutto assente con Metilprednisolone, Triamcino-lone, Desametasone e Betametasone.

Piccole differenze nella struttura dei glucocorticoidi possono portare a grandi differenze in termini di potenza e durata di azione (41).

L'emivita del cortisolo nel plasma va da 80 a 110 minuti (24). Ma anche la relazione tra emivita plasmatica di un glucocorticoide e l'intensità della sua azione non è diretta. Ad esempio Prednisolone e Desametasone hanno un'emivita circolatoria comparabile ma il Desametasone è chiaramente più

Tab.F Farmacodinamica dei Glucocorticosteroidi (da Montgomery et al. 1990, Hardman JG et al. 1996)

Derivati	Dose equivalente	Potenza Anti Infiammatoria	Potenza Ritenitiva di Sodio	Emivita Plasmatica*	Emivita biologica**
Idrocortisone	20.00	1.0	2+	90	8-12
Prednisone	5.00	3.5	1+	60-200	18-36
Prednisolone	5.00	4.0	1+	200	18-36
Metilprednisone	4.00	5.0	0	180-200	18-36
Triamcinolone	4.00	5.0	0	300	18-36
Betametasone	0.75	25.0	0	100-300	36-54
Desametasone	0.75	25.0	0	100-300	36-54

*Emivita plasmatica (tempo che occorre perché si raggiunga una concentrazione plasmatica al 50% della concentrazione iniziale)

**Emivita biologica (tempo che occorre affinché si raggiunga metà della attività metabolica misurata inizialmente)

potente (Tab.F)(41).

La correlazione tra l'emivita in circolo di un glucocorticoide e la sua durata di azione è altrettanto imprecisa. Questo perché la molecola agisce su recettori intracellulari mentre i dati della farmacocinetica corrispondono alla sua concentrazione nel siero (24,41).

Per valutare meglio l'emivita bisogna, quindi più correttamente, basarsi sugli effetti documentati a livello dell'organo bersaglio da trattare (24).

Per quanto riguarda la "copertura" durante e dopo l'atto chirurgico sembra appropriata una somministrazione sistemica di glucocorticoidi ogni 12 ore (24).

Gli steroidi sintetici hanno un **effetto di tipo feedback negativo sull'asse ipofisi surrene** (Hypotalamic-Pituitary-Adrenal o HPA) che ha come risultante la soppressione della secrezione fisiologica endogena di cortisolo dalla ghiandola surrenale. L'entità della soppressione osservata è in funzione sia della durata del trattamento che della dose somministrata.

La produzione di cortisolo da parte della corteccia surrenale è sotto il diretto controllo dell'ipofisi anteriore (tramite ACTH) e indirettamente dall'ipotalamo. I livelli plasmatici di ACTH, dipendono in parte dai cicli luce-buio, e seguono un ritmo diurno risultando più elevati nelle prime ore della mattina (prima nell'uomo, più tardi nella

Tab.G Quantità prodotta quotidianamente e livelli circolatori dei principali corticosteroidi.

		CORTISOLO (glucocorticoide)	ALDOSTERONE (mineralcorticoide)
Quota secreta in condizioni ottimali		10 mg/die	0.125mg/die
Conc. nel plasma periferico	8 am	16µg/100 ml.	0.01µg/100 ml.
	4 pm	4µg/100 ml.	0.01µg/100 ml.

donna) piuttosto che nel resto della giornata (Tab.G). L'ACTH è sottoposto a controllo dal fattore di rilascio corticotropo (CRF), una sostanza questa, sintetizzata nell'ipotalamo e trasportata direttamente nell'ipofisi anteriore attraverso la circolazione ipofisi-portale. In situazioni di stress, come dopo interventi chirurgici di particolare entità, risulta aumentato il rilascio del CRF che a sua volta stimola l'ACTH.

La secrezione di corticosteroidi è riconducibile a due meccanismi principali. Il primo consiste in un feedback negativo nel quale la concentrazione di cortisolo nel plasma modula il controllo ipotalamico di rilascio di ACTH dall'ipofisi anteriore. Il secondo è rappresentato dalla secrezione di ACTH dovuto a stress mediato dai centri superiori attraverso

l'ipotalamo(41).

Estep et al. hanno dimostrato come l'aumento della secrezione dovuta ad un grosso stress chirurgico non è bloccata dalla somministrazione acuta di corticosteroidi. Banks, valutando la risposta adrenocorticale a seguito di interventi di chirurgia odontostomatologica (bonifica di tutta la bocca o l'estrazione di un terzo molare incluso) trovò che anche lo stress postchirurgico, tipico delle chirurgie minori era in qualche modo apprezzabile. Infatti, tutti i pazienti avevano livelli di cortisolo più elevati nel plasma da 4 a 7 ore dopo l'intervento (3) mentre dopo 24 ore il livello del cortisolo tornava normale in tutti i pazienti (3,41).

Le procedure di chirurgia orale, però, non sembrano essere sufficienti a compensare con il loro effetto, la soppressione causata da una dose singola di Desametasone (41).

La somministrazione sistemica di glucocorticosteroidi per la chirurgia del terzo molare è stata per questo sconsigliata da alcuni Autori . E' difficile, infatti, determinare la dose totale alla quale i

corticosteroidi esogeni hanno effetti soppressivi sull'HPA, anche perché i primi studi al riguardo presentano limiti evidenti della metodologia (23,39). Ancora oggi, la funzione e l'integrità della corteccia surrenale che può essere direttamente testata sperimentalmente rappresenta solo una parte del complesso asse HPA .

Comunque, considerando tutti i dati, sembra che questo rischio sia stato nettamente esagerato e, in ogni caso riguardi la somministrazione protratta, più che quella a breve termine.

E' stato riportato che una dose giornaliera di 2mg/Kg di Prednisone dato per 5 giorni consente una normale funzione dell'HPA dopo 10 giorni dalla fine del trattamento (42). Altri autori hanno sperimentato che a 72 ore da una singola dose di 8mg. di Desametasone la risposta dell'HPA rimane alterata e bisogna aspettare il settimo giorno per avere una normale secrezione di cortisolo (41).

Parallelamente Novak et al. effettuarono ricerche a doppio cieco che mostrarono come una singola dose di Metilprednisolone (30mg/Kg) non dava clinicamente

effetti collaterali gravi e che quindi sarebbe stata da considerarsi sicura.

Hooley et al.(18), a riguardo del Betametasone, similmente a quanto riscontrato per il Desametasone da Williamson et al. (41), riportano una soppressione iniziale del livello endogeno del cortisolo nel plasma seguita da un ritorno a livelli normali alla fine di una settimana.

Sembra, in conclusione che una somministrazione a breve termine o addirittura di una dose singola di glucocorticosteroidi per prevenire complicanze post-operatorie sia la procedura relativamente più sicura. Come si può osservare dalla Tab.H, la durata della soppressione dell'asse ipofisi surrene, è tanto più prolungata ed intensa quanto più potente è il corticosteroidi usato e quanto più protratto è il trattamento (26,29).

Tab.H Durata della soppressione ipofisaria dei principali corticosteroidi (da Paroli E.)

CORTICOSTEROIDE	Dose equivalente antiflogistica (mg)	Durata della soppressione ipofisaria	
		Dose mg	Giorni
Cortisolo	20	250	1.5
Cortisone	25	id	id
Prednisone	5	50	id
Prednisolone	5	50	id
Metiprednisolone	4	40	id
Triamcinolone	4	40	2.5
Parametazone	2	20	2.0
Desametasone	0.65	5	2.8
Betametasone	0.60	6	3.3

Dose e tecnica di somministrazione possono essere di grande aiuto nella risoluzione dei problemi di efficacia e di tollerabilità.

Il valore di riferimento, per comparare il dosaggio dei farmaci è dai 10 ai 30 mg. di Idrocortisone: è questa, infatti, la dose equivalente alla produzione fisiologica giornaliera di cortisolo in un individuo di età media (6,14,16,26) (vedi Tab.G). In presenza di condizioni particolarmente stressanti la produzione giornaliera può, però, arrivare a 300mg. di

Idrocortisone in un giorno (12,14).

Si è riscontrato, inoltre, che una sola dose di corticosteroide somministrata non rispettando il normale ciclo ormonale diurno può causare una soppressione dell'HPA (41).

Il timing della somministrazione durante la giornata è quindi importante. Infatti una dose di Desametasone somministrata alle ore 8.00 a.m. non dovrebbe alterare significativamente i normali livelli endogeni dei 17-idrossicorticosteroidi mentre una dose equivalente somministrata alle ore 16.00 potrebbe causare potenzialmente una soppressione completa dell'asse HPA (41).

In conclusione, ai glucocorticosteroidi sono stati associati una moltitudine di effetti collaterali, molti dei quali relativi all'attività mineralcorticoide e/o a regimi di dosaggio cronico (26). Usando però i glucocorticosteroidi con minima attività mineralcorticoide in regimi di dosaggio acuti, cosa che ne caratterizza l'uso nella chirurgia dei terzi molari, gli effetti collaterali potenziali e le vere controindicazioni sono ridotti al minimo (2). La stessa

cosa può essere detta riguardo alla soppressione della asse HPA, che, basandoci sui dati disponibili, è un fenomeno significativo solo nella somministrazione prolungata e, per questo, non dovrebbe rappresentare una controindicazione all'uso degli steroidi nella chirurgia dei terzi molari (6,16,23,39,40,42).

I glucocorticosteroidi sono disponibili in **specialità farmaceutiche** ad uso orale o parenterale vedi Tab.J. Tra queste ultime distinguiamo esteri idrosolubili e acetati insolubili (26).

Gli esteri idrosolubili si iniettano sia i.m che e.v e raggiungono rapidamente, specie in quest'ultimo caso, alte concentrazioni di farmaco nei fluidi corporei. Gli acetati, invece, possono essere somministrati solo per via i.m. ma offrono il vantaggio di un "immagazzinamento" della dose singola che ne consente un lento rilascio (effetto depot) (26).

Tab.J Specialità farmaceutiche disponibili in commercio in Italia dei glucocorticosteroidi più utilizzati in chirurgia (R.E.F.I. 2001).

Denominazione comune (nome commerciale brevettato)	Tipi di preparazione
Betametasone (CELESTONE,BENTELAN®, BENTELAN® R)	Orale cpr 0,50mg.;cpr 1mg
Betametasone disodio fosfato (BENTELAN® FIALE, CELESTONE INIETTABILE)	Iniettabile : fl 1,5mg.; fl 4mg.
Betametasone fosfato disodico (CELESTONE AR)	Confetti 1 mg.
Betametasone fosfato disodico e acetato (CELESTONE CRONODOSE)	Iniettabile 3mg/ml (fl 1ml./3mg)
Desametasone (DECADRON)	Per os (Cpr 0,50mg ; Cpr 0,75mg)
Desametasone acetato (DECADRON-LA)	Iniettabile
Desametasone fosfato disodico (DECADRON FOSFATO, MEGACORT, SOLDESAM , SOLDESAM FORTE)	Iniettabile 4,00mg/ml (fl 1ml/4mg; fl 2ml/8mg)

Nella scelta del dosaggio terapeutico adatto alla somministrazione di un glucocorticosteroide si devono tenere in considerazione diverse caratteristiche: tipo di steroide, modalità di somministrazione (dose singola vs dosaggio multiplo) e timing a partire dall'intervento chirurgico (26).

Nella scelta della molecola, i maggiori vantaggi si ottengono optando per i più recenti derivati sintetici che hanno una durata più lunga e una minima o assente attività mineralcorticoide.

Selezionando tra le molecole adatte per un utilizzo con poche somministrazioni ad alto dosaggio si dovrebbe preferire un glucocortico-steroido che, avendo la minima attività mineralcorticoide, mantenga un alto livello terapeutico nel plasma durante l'immediato post-operatorio (quando la reazione da infiammazione acuta è più intensa).

Metilprednisolone, Triamcinolone, Beta-metasone e Desametasone rispondono al primo requisito, provocando una minima ritenzione di sodio anche ad alte dosi. Tra questi il Betametasone e il Desametasone posseggono la maggiore durata di azione (vedi Tab.F).

Queste due molecole sono molto simili e hanno come caratteristica il gruppo metile in posizione 16 che incrementa notevolmente la potenza antinfiammatoria e, contemporaneamente, limita l'effetto elettrolitico dell'alogenazione in posizione 9

alfa (27)(vedi Fig.A). Entrambi hanno le stesse indicazioni, tossicità, effetti clinici ed una potenza praticamente equivalente (16,18,26,29).

Il Betametasone (9alfa-Fluoro-16beta-metilprednisolone) differisce rispetto al Desametasone solo per l'orientamento spaziale del gruppo metile che è nella posizione 16beta piuttosto che 16alfa (vedi Fig.A).

La scelta del ciclo di somministrazione può essere influenzata dall'esperienza e manualità dell'operatore o dal paziente .

I glucocorticosteroidi somministrati per via orale sono assorbiti quasi completamente in modo rapido, ma richiedono comunque un dosaggio ripetuto per mantenere livelli plasmatici adeguati durante l'immediato post-operatorio.

Il dosaggio per via parenterale permette, invece, di essere limitato all'immediato periodo pre o post-operatorio. La somministrazione endo-venosa, come già detto, offre livelli plasmatici istantanei, ma richiede una specifica competenza e un'ulteriore strumentario. La somministrazione intramuscolo ha il

vantaggio di non richiedere necessariamente un dosaggio post-operatorio ripetuto perché consente l'utilizzo uso di preparazioni a più lento rilascio (acetati).

Nell'esecuzione di questa indagine si è tenuto conto di tutte queste considerazioni.

Materiali e Metodi

E' stata effettuata un'indagine su 60 pazienti sottoposti ad estrazione dei terzi molari inferiori di entrambi i lati in due tempi diversi, ambulatorialmente in anestesia locale. Questi soggetti sono pervenuti, presso il reparto di Chirurgia Odontostomatologica dell'Istituto di Clinica Odontoiatrica del Policlinico Umberto I, in un periodo di tempo compreso tra il mese di febbraio 2000 e gennaio 2001 (12 mesi).

Non si è tenuto conto dell'età, né del sesso ma sono stati individuati pazienti che presentavano terzi molari inferiori simili per classe di Pell e Gregory , sede e profondità di inclusione .

I nominativi dei soggetti che rispondevano a queste caratteristiche sono stati inseriti in una tabella secondo un ordine cronologico, man mano che pervenivano presso la nostra struttura.

Per la realizzazione di questa tabella si è

proceduto, estraendo i numeri dalla tavola random e procedendo da sinistra verso destra. Ai numeri pari sono state associate le somministrazioni del cortisonico previste per il primo intervento, ai numeri dispari quelle al momento secondo intervento. La tabella ha indicato quindi, per ogni paziente "arruolato", l'iniezione di Betametasone o di Placebo al momento dell'estrazione di ciascun dente del giudizio secondo il metodo del "cross-over". In questo modo è risultata completamente casuale, la somministrazione in corrispondenza del primo (50% dei pazienti) o del secondo intervento (50% dei pazienti). Questo, per evitare che la precedente esperienza chirurgica del paziente potesse influire sulle aspettative e la risposta al dolore nel secondo intervento. Contemporaneamente, questo metodo (cross-over), ha eliminato l'interferenza dovuta ad un ipotetico residuo di azione del Betametasone al momento del secondo intervento. L'applicazione del cross-over ci è sembrata opportuna in un'operazione chirurgica, come l'estrazione dei terzi molari inferiori, in cui possono intervenire fattori non controllabili né

prevedibili, capaci di modificare la risposta dell'organismo al trauma chirurgico in maniera diversa nel primo e nel secondo intervento.

E' stata scelta poi, una cartella clinica che permettesse di raccogliere il maggior numero di dati relativi alle caratteristiche del dente da estrarre, dell'intervento effettuato, e del decorso post-operatorio (Fig.B).

Per ciascuno dei soggetti osservati sono stati annotati i seguenti parametri: dati anagrafici, sintomatologia pre-operatoria, classe di Pell and Gregory, sede, inclinazione, forma delle radici all'esame radiografico e macroscopicamente , una volta estratto l'elemento dentario.

Sono stati inoltre annotati i dati che riguardano: il tipo di incisione; l'ostectomia; l'odontotomia; i tempi di intervento e di sutura, gli eventuali incidenti intra-operatori e le complicanze

Fig.B: Cartella clinica utilizzata per gli interventi di estrazione dei terzi molari

Cognome _____ Nome _____ età _____ sesso _____
 Indirizzo _____ Tel: _____ Cell: _____
 data 1° visita _____

	DX		SX	
	1.8	4.8	2.8	3.8
Ottavi totalmente erotti				
Ottavi seminclusi				
Ottavi in inclusione mucosa				
Ottavi in inclusione mucosa e in inclusione ossea parziale				
Ottavi in inclusione ossea completa				
Gemme				

SX

	1.8	4.8	2.8	3.8
Sintomatologia preoperatoria(1)				
Apertura bocca: distanza interincisiva in mm. (preoperatoria)				
Intervento (ambul./ricov.)				
Data estrazione				
Sede(2)				
Posizione(3)				
Classe di Pell & Gregory				
Morfologia radicolare all’Rx(4)				
Osservazioni radiografiche				
Anomalie riscontrate intraoperatoriamente (non riscontrate all’Rx)				

Cenni di Tecnica Operatoria

	1.8	4.8	2.8	3.8
Incisione				
Breccia ossea				
Odontotomia				
Durata (intervento)				
Durata (sutura)				
Trattamento farmacol. (preoperatorio.)				
Revisione alveolare				
Lavaggi (fisio./antib.)				
Drenaggio (iodof/antib)				
Materiale da sutura				
Tipo di sutura				
Borsa Ghiaccio				
Bentelan(B) / Placebo(P)				
Trattamento farmacologico (post-operatorio)				
Edema postoperat.(7)				

	1.8	4.8	2.8	3.8
Incidenti intraoperatori				
Complicanze post-operatorie				
Infettive:-osteiti -alveoliti (secche -umide)				
Vasali:-emorragie -ecchimosi -ematomi				
Neurologiche.:an/par/dis -estesie				
Decorso				
Postumi sens. – parodont.				
Operatore				

Visita Contr.(3a giornata):DATA				
Sanitario che la effettua				
Dolore (0-10)				
Sanguinamento				
Gonfiore(0-10)				
Apertura bocca in mm.				
NOTE				

Visita Contr.(7a giornata):DATA				
Sanitario che la effettua				
Dolore(0-10)				
Sanguinamento				
Gonfiore(0-10)				
Apertura bocca in mm.				
NOTE				

- (1)Presente/Assente
(2)Tipica/Ectopica
(3)Mesioangolare/Distoangolare/Orizzontale/Verticale/Invertita/Linguoangolare/Vestiboloangolare/Altre
(4)Radici:Fuse=1 ; Separate ,modicamente o non divergenti =2a ,notevolmente divergenti=2b
(5)Anchilosi/Vicinanza canale mandibolare/Sclerosi ossea/Rapporti con il seno mascellare/Altre
(6)A busta=1;A baionetta , intrasulculare=2a , paramarginale tipica=2B , paramarginale modificata=2c (7)
Lieve-Medio-Grave

postoperatorie.

Tutti i soggetti che hanno partecipato a questo studio, sono stati informati preventivamente sui possibili disagi del trattamento e sull'applicazione del protocollo farmacologico prestabilito, dando il loro consenso per iscritto.

Per l'estrazione dei denti inferiori sono stati utilizzati 3,6 ml. di carbocaina per ogni lato. Una ulteriore dose di anestetico resasi necessaria intra-operatoriamente è stata annotata in cartella.

La tecnica chirurgica adottata è stata standardizzata in ciascun tipo di inclusione. Il lembo, quando veniva effettuato, doveva essere rigorosamente intrasulculare a busta o a baionetta. Lo strumentario da osso prevedeva sempre l'uso di un manipolo anello blu (1:1) su micromotore (40.000 gpm) con fresa a fessura (Komet™ H166 / Ø 021-lungh. 15) o a palla. L'odontotomia è stata sempre effettuata mediante fresa a palla (Komet™ H1 / Ø 018 cod.316) montata su turbina. Per il materiale di sutura è stata utilizzata la seta 3/0 montata su ago

taper-cut. In tutti gli interventi sono stati eseguiti sia la revisione della cavità estrattiva che lavaggio con soluzione fisiologica.

A seguito di tutte le estrazioni che prevedevano il farmaco è stata effettuata la somministrazione di 4 mg. i.m. di Betametasone fosfato (2ml.) in unica dose post-operatoria. Nelle estrazioni previste come "controllo", invece, sono stati iniettati 2 ml. di soluzione fisiologica sterile prelevata da fiale monouso (Fig.C).

L'iniezione post-operatoria è stata eseguita a livello del muscolo massetere in quanto adiacente al sito estrattivo e preventivamente anestetizzato. A questo proposito la letteratura giudica questa sede come sovrapponibile per gli effetti ottenuti, alle altre sedi muscolari distanti (gluteo, deltoide) (5,10,11,22,31,37,38).

Per l'iniezione si è utilizzata una siringa da 5ml con ago 23 G x ¼" (0.60x30mm) (Fig.C).

Il contenuto della siringa è stato scaricato in 3 punti diversi del muscolo a causa della sue ridotte



Fig.C Confezione delle fiale di Bentelan 4mg. e di soluzione fisiologica sterile e siringa monouso da 5ml con ago 23G x 1/4”

dimensioni e della nostra esigenza di distribuire il farmaco il più uniformemente possibile a livello del sito operatorio. La prima iniezione è stata effettuata nella parte centrale del corpo del massetere con la siringa parallela al piano occlusale mandibolare; la seconda tenendo la siringa con un angolo di 45 gradi rispetto al piano occlusale mandibolare; l'ultima parte di farmaco è stata scaricata lateralmente e

inferiormente alla zona del terzo molare.

Si è annotato infine l'edema post-operatorio (assente, lieve, medio, grave).

Ad ogni paziente veniva applicata una borsa di ghiaccio sintetico pronto uso.

La prescrizione della terapia post-operatoria prevedeva: Amoxicillina e ac.Clavulanico (Augmentin® 1gr. cpr) – 1 cpr ogni 12 ore per 5 giorni e Nimesulide 100 mg. bustine – 2 volte al dì al bisogno.

I pazienti che non potevano assumere l'antidolorifico prescritto per problemi di allergia o intolleranza sono stati scartati dalla casistica.

Ai pazienti è stato raccomandato di non assumere cibi caldi, di non fumare e di non sciacquare né sputare per i primi giorni nel post-operatorio.

Sono stati consigliati sciacqui e tamponamenti con garza imbevuta di H₂O₂ al 3% diluita a metà con acqua per detergere la zona dopo i pasti.

Il secondo intervento chirurgico non è stato

condotto fino a che gli effetti della prima estrazione non fossero completamente scomparsi (almeno una settimana dopo) e l'apertura della bocca non fosse uguale a quella iniziale o al massimo differente di \pm 1 mm.

Inoltre, lo stesso operatore è stato mantenuto anche per il secondo intervento, per azzerare le eventuali differenze di tecnica chirurgica.

Al paziente è stata consegnata una scheda (Fig.D) dove, per ogni giorno successivo l'intervento e fino alla settima giornata, egli stesso avrebbe dovuto annotare sulla apposita Scala Visuale Analogica (VAS) il dolore (da 0 a 10), il gonfiore (da 0 a 10), la presenza di sanguinamento spontaneo e la quantità di antibiotico e di antidolorifico assunta giornalmente.

La prima rilevazione fatta dal paziente è stata ad 8 ore circa dall'intervento.

Tutti i soggetti sono stati controllati e fotografati pre-operatoriamente, in terza ed in settima

Fig.D: Scheda per il paziente con scala V.A.S.

Cognome _____ Nome _____ data intervento _____

	Giorno dell' intervento dopo 8 ore circa	1	2	3	4	5	6	7
	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /
DOLORE	10-							
GONFIORE	10-							
SANGUINAMENTO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO
ANTIBIOTICO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO
ANTIDOLORIFICO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO	SI NO
n° compresse/ bustine	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3	1 2 3

STRUZIONI PER IL PAZIENTE

Dolore: segnare un punto (uno solo) al giorno sul diagramma compreso tra 0 (assenza di dolore) e 10 (dolore insopportabile).

Gonfiore: dare un valore compreso tra 0 (assenza di gonfiore) e 10 (dolore insopportabile).

Sanguinamento: indicare SI (se presente); NO (se assente)

Indicare giornalmente se effettivamente è stata assunta la terapia antibiotica e, inoltre, se è stato necessario prendere degli antidolorifici.

TORNARE IN TERZA GIORNATA per il controllo

TORNARE IN SETTIMA GIORNATA per il controllo e rimozione della sutura

giornata da un operatore che non aveva assistito all'intervento. Il grado di dolore è stato valutato tenendo conto del numero di auto-somministrazioni di nimesulide fatte dal paziente e annotate nella scheda personale.

Per la misurazione del trisma è stata registrata la distanza interincisiva dal margine incisale dell'incisivo centrale superiore al margine incisale dell'incisivo centrale inferiore dopo 3 esercizi di apertura. Infine sono state annotate le misure pre e post-operatorie dell'apertura della bocca.

Per l'esecuzione delle foto è stato utilizzato un corpo macchina reflex con obiettivo macro 105mm. e flash anulare. Lo sguardo del paziente è stato sempre rivolto diritto verso l'obiettivo. Lo scatto è stato effettuato alla distanza di 1 metro mettendo a fuoco sul naso del paziente.

Le diapositive così ottenute sono state acquisite e digitalizzate con uno scanner apposito, quindi elaborate graficamente con un software

specifico (FreeHands ver 10.0) con il quale sono state effettuate le misurazioni del gonfiore.

Per ogni diapositiva digitalizzata si effettuava un tracciato (Fig.E) che consisteva in:

-una retta orizzontale tangente al margine inferiore delle pupille (AB);

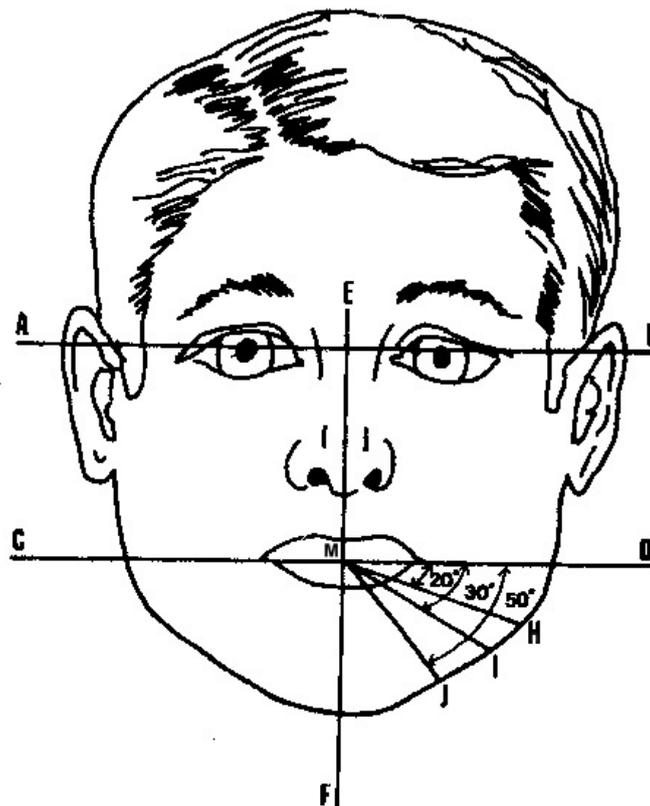


Fig.E Tracciato della faccia

-una retta che interseca la prima ortogonalmente a metà della distanza interpupillare

(EF);

- una retta parallela alla prima e tangente agli angoli della bocca (CD);

- il contorno esterno dei tessuti dal punto D al punto F;

- 3 rette inclinate rispettivamente di 20° , 30° e 50° rispetto a CD a partenza da M (intersezione mediana/angolo bocca).

La misurazione presa in considerazione è espressa dalla differenza tra la somma delle distanze a 20° (MH), a 30° (MI) e a 50° (MJ), e la somma delle stesse distanze rilevate nella foto pre-operatoria .

Le elaborazioni sono state effettuate da operatori all'oscuro del tipo di somministrazione effettuata in quel paziente.

Per verificare eventuali errori di questa metodica, prima di avviare l'intero studio, furono fotografati, in 2 sedute differenti, 7 pazienti non sottoposti ad interventi. Dalle misurazioni sui fotogrammi di questi pazienti, effettuate con le

stesse modalità del campione di studio, si è potuto accertare che la tecnica fotografica non era falsata da errori significativi .

ANALISI STATISTICA

I pazienti arruolati sono stati suddivisi in due gruppi di 30 pazienti ciascuno (60 denti) di cui il primo (Gruppo X) comprendeva coloro i quali avevano ricevuto la dose di Betametasone in occasione del primo intervento e il Placebo al momento del secondo intervento, mentre l'altro gruppo (Gruppo Y) era costituito da soggetti i quali ricevevano l'iniezione di Placebo al primo intervento e di Betametasone al secondo .

In ognuno di questi gruppi abbiamo distinto 3 diversi sottogruppi che differivano per la profondità di inclusione.

-Tipo A: denti seminclusi o completamente

erotti;

-Tipo B: denti in inclusione mucosa, osteomucosa e ossea totale;

-Tipo C: gemme dentarie.

Il numero di analgesici e il valore del dolore sono stati inseriti nelle tabelle dei risultati in base ai dati contenuti nella tabella giornaliera e nella scala visuale analogica compilate dai pazienti.

Per il dolore sono stati elaborati solo i valori della terza e settima giornata post-operatoria.

L'apertura della bocca, rilevata come già descritto, è stata calcolata come "riduzione percentuale della distanza interincisiva" essendo un dato molto variabile soprattutto in un gruppo di pazienti eterogeneo. Posta l'apertura iniziale individuale = 100 %, il valore è stato dato sottraendo a questa l'apertura finale percentuale.

I dati sono stati elaborati usando il test di significatività χ^2 di Pearson (35) per dati discreti o discontinui e il t di Student (35) per i dati continui*

* come è noto si definiscono "continue" le serie dei dati nelle quali l'intervallo tra un termine e l'altro può essere suddiviso all'infinito (es. riduzione percentuale dell'apertura

e, in questo caso, appaiati (2 somministrazioni diverse nello stesso individuo).

Le formule utilizzate sono le seguenti.

Test χ^2 di Pearson:

$$\chi^2 = \frac{\sum (x_i - y_i)^2}{y_i}$$

dove x_i sono i risultati osservati (es. numero di pazienti , numero di compresse di analgesici, ecc.) e y_i sono i risultati attesi corrispondenti all'ipotesi zero o nulla (= nessuna differenza tra i due gruppi di pazienti o fra i diversi trattamenti); è stato usato il test χ^2 anche quando si trattava di serie continue con dati raggruppati in classi (es. riduzione % dell'apertura della bocca).

Test t di Student per dati appaiati:

$$t = \frac{\bar{d}}{\sqrt{\frac{\sum (d_i - \bar{d})^2}{n-1} \cdot \frac{1}{n}}}$$

dove \bar{d} è la differenza media tra i risultati ottenuti con i due trattamenti, d_i sono le analoghe differenze riscontrate nei singoli pazienti, n è il numero di

della bocca) , e “discrete” quelle in cui detto intervallo può essere suddiviso solo fino ad un determinato livello (es.numero di pazienti, numero di denti ecc.)

pazienti esaminati .

Il risultati numerici dei test (Student e Pearson) sono stati confrontati con le apposite tabelle di Student e di Pearson per ottenere il valore della probabilità. Questa ultima (espressa in numero percentuale) è il valore che dovrebbe essere presente in tutti gli studi considerati “statistici” in quanto discrimina tra dati significativi e non. Spesso, infatti, un risultato considerato positivo ad un’analisi superficiale può essere confutato dopo l’analisi statistica perché è possibile che esso si discosti dai valori medi solo per caso.

Il risultato del test va inteso, quindi, come probabilità che le differenze riscontrate siano dovute al caso.

E’ stato considerato come accettabile un valore di p non superiore a 0,05 (=5%).

Per controllare infine la qualità dei due gruppi creati, abbiamo effettuato, per tutti i parametri valutati (sette), il test χ^2 di Pearson sui totali

(Bentelan®+Placebo) del gruppo X e gruppo Y. In questo modo abbiamo annullato completamente il confronto Placebo/Bentelan® per ricercare eventuali differenze nei gruppi di pazienti, che non dipendessero dall'azione della sostanza utilizzata.

Risultati

I soggetti inclusi nello studio sono risultati di età compresa tra i 15 ed i 41 anni sia maschi (33,3%) che femmine (66,6%).

Per l'elaborazione e presentazione dei risultati abbiamo costruito 7 gruppi di tabelle principali che considerano altrettanti parametri da valutare.

In particolare abbiamo preso in considerazione:

- 1) n° di analgesici auto-somministrati;
- 2) dolore (misurato secondo la scala VAS) in terza giornata;
- 3) gonfiore (misurato sulle fotografie) in terza giornata;
- 4) dolore (misurato secondo la scala VAS) in settima giornata;
- 5) gonfiore (misurato sulle fotografie) in settima giornata;
- 6) riduzione percentuale dell'apertura della bocca in terza giornata;

7) riduzione percentuale dell'apertura della bocca in settima giornata.

Il punteggio del dolore è stato unificato in classi che, secondo studi specifici sulla scala VAS (8), corrispondono a dolore nullo (zero), dolore lieve (da zero a tre), dolore moderato e grave (oltre tre).

Il primo gruppo di tabelle (Tab.1a, Tab.1b, Tab.1c, Tab.1d) valuta il numero totale di analgesici, che il paziente ha assunto spontaneamente durante i primi 7 giorni postoperatori, senza considerare la cronologia e la distribuzione delle somministrazioni durante l'arco della settimana.

I risultati, pur dimostrando apparentemente un minor ricorso agli analgesici nei casi trattati con Betametasone, non sono significativi al test del χ^2 . L'unica eccezione è nel gruppo X tipo B dove le differenze Betametasone/Placebo sono significative ($p < 5\%$) (Tab.1d).

Il secondo insieme di tabelle (Tab.2a, Tab.2b,

Tab.2c, Tab.2d) valuta la sensazione di dolore percepita dal paziente in terza giornata e riportata sulla scala visuale analogica a 11 punti (0-10).

Gli interventi che prevedevano l'iniezione postoperatoria di Betametasone hanno dato, in terza giornata, una sintomatologia dolorosa lieve o nulla in 55 casi su 60. Nelle estrazioni in cui era stato somministrato il Placebo, invece, il rapporto scendeva a 42 su 60.

I valori ottenuti a 72 ore sono significativi a favore del Betametasone (Tab.2a, Tab.2c) all'interno del gruppo Y (Primo intervento Placebo-Secondo intervento Bentelan®) e nel confronto dei secondi interventi di entrambi i gruppi (X e Y).

Il test t di Student (effettuato all'interno di ciascun gruppo X o Y) ha considerato significativo solo il risultato del confronto Betametasone/Placebo nel gruppo Y tipo B ($p < 5\%$) (Tab.2d).

Il terzo gruppo di tabelle (Tab.3a, Tab.3b, Fig.3b, Tab.3c, Fig.3c, Tab.3d,) riporta i risultati del gonfiore in terza giornata misurato con il

metodo fotografico.

I risultati dimostrano una minore entità del gonfiore nei casi trattati con il Betametasone e una significatività ai test χ^2 e t in tutte le comparazioni effettuate, eccetto che per il confronto Betametasone/Placebo nel gruppo Y tipo C (test t di Student) (Tab.3d).

I gruppi 4 e 5 di tabelle riportano risultati praticamente sovrapponibili e non significativi (Tab.4b, Fig.4b, Tab.4c, Fig.4c, Tab.4d, Tab.5b, Tab.5c, Tab.5d) eccetto che per il confronto dei primi interventi di entrambi i gruppi X e Y (Tab.4a, Tab.5a).

A parità di tipo di inclusione, le differenze riguardo al dolore non sono significative a 7 giorni dall'intervento. Per il gonfiore, gli unici dati di rilievo si hanno nel gruppo Y (Primo intervento Placebo-Secondo intervento Bentelan®) (Tab.5d)

Le tabelle 6 e 7 riguardano in particolare la riduzione percentuale dell'apertura della bocca rispettivamente a 3 e a 7 giorni.

Considerando questa misura, la differenza tra gli effetti del Betametasone e del Placebo è particolarmente rilevante in terza giornata. Il test χ^2 di Pearson dà, infatti, una “probabilità di errore” inferiore all’1‰ in tutte le comparazioni effettuate nelle tabelle del gruppo 6 (Tab.6a, Tab.6b, Fig.6b, Tab.6c, Fig.6c).

Stessa cosa accade in settima giornata (Tab.7a, Tab.7c, Fig.7c), eccetto che per la differenza all’interno del gruppo X (Tab.7b, Fig.7b), dove la somministrazione di Betametasone in coincidenza del primo intervento e di Placebo al momento del secondo intervento dà risultati più positivi per il farmaco, sebbene non significativi dal punto di vista statistico.

La t di Student (Tab.6d, Tab.7d) dà risultati simili sia sui valori percentuali di riduzione dell’apertura della bocca in terza che su quelli in settima giornata postoperatoria. Considerando i sottogruppi di inclusione, la significatività è limitata solo ai denti seminclusi e completamente

erotti in entrambi i gruppi (tipo A – gruppo X; tipo A gruppo Y) e alle inclusioni di tipo B del gruppo Y (Placebo dopo il primo intervento, Bentelan® dopo il secondo).

Importante sottolineare che le differenze tra i punteggi totali (ottenuti sommando il punteggio di Bentelan® e Placebo) del gruppo X e gruppo Y sono sempre risultate non significative ($p > 5\%$) (Tab.1a, Tab.2a, Tab.3a, Tab.4a, Tab.5a, Tab.6a, Tab.7a).

Tab.1a : Distribuzione del totale dei pazienti secondo la sostanza somministrata, l'ordine degli interventi e il n°di analgesici.

Gruppo	Cronologia degli interventi	Sostanza somministrata	Numero Analgesici			Totale pazienti
			0	1-3	Oltre 3	
X	Primo interv.	Bentelan	3	19	8	30
	Secondo interv.	Placebo	2	14	14	30
	TOTALE interventi			5	33	22
Y	Primo interv.	Placebo	3	14	13	30
	Secondo interv.	Bentelan	6	18	6	30
	TOTALE interventi			9	32	19

Gruppo X VS Gruppo Y - 1° intervento ; $\chi^2 = 1.948$; gradi di libertà 2 ; N.S.¹

Gruppo X VS Gruppo Y - 2° intervento ; $\chi^2 = 5.700$; gradi di libertà 2 ; N.S.

Gruppo X VS Gruppo Y - totale interventi ; $\chi^2 = 1.378$; gradi di libertà 2 ; N.S.

Tab.1b : Distribuzione dei pazienti del gruppo X secondo la sostanza somministrata, il tipo di inclusione e il n°di analgesici.

X	Tipo inclusione	0	1-3	Oltre 3	N° paz
Primo Intervento Bentelan	A	2	5	5	12
	B	1	11	3	15
	C	0	3	0	3
	TOTALE	3	19	8	30
Secondo Intervento Placebo	A	2	5	5	12
	B	0	7	8	15
	C	0	2	1	3
	TOTALE	2	14	14	30

Bentelan VS Placebo ; $\chi^2 = 2,594$; gradi libertà=2; N.S.

¹ **N.S. = non significativo**

Tab.1c: Distribuzione dei pazienti del gruppo Y secondo la sostanza somministrata, il tipo di inclusione e il n°di analgesici.

Y	Tipo inclusione	0	1-3	Oltre 3	N° paz
Primo Intervento Placebo	A	1	5	9	15
	B	2	7	2	11
	C	0	2	2	4
	TOTALE	3	14	13	30
Secondo Intervento Bentelan	A	2	10	3	15
	B	3	6	2	11
	C	1	2	1	4
	TOTALE	6	18	6	30

Placebo VS Bentelan ; $\chi^2 = 4,079$; gradi libertà=2; N.S.

Tab.1d: Distribuzione del totale dei pazienti secondo la sostanza somministrata , il tipo di inclusione e il n°di analgesici.

Gruppo	Tipo inclusione	Valori medi (n°analgesici)			t Student
		Primo Intervento Bentelan	Secondo Intervento Placebo	differenza	
X	A	2,91	3,25	-0,33	0,455
	B	2,60	4,33	-1,73	2,792
	C	2,00	2,33	-0,33	0,229
TOTALI		2,66	3,70	-1,03	2,278
		Primo intervento Placebo	Secondo Intervento Bentelan	differenza	t
Y	A	3,86	2,33	1,53	1,997
	B	2,63	1,54	1,09	1,936
	C	3,75	1,75	2	1,851
TOTALI		3,40	1,96	-1,43	3,192

GRUPPO X

**Tipo inclusione A ; Bentelan VS Placebo ; t=0,455 ; N.S.
 Tipo inclusione B ;Bentelan VS Placebo ; t=2,792 ; p < 5%
 Tipo inclusione C ; Bentelan VS Placebo ; t=0,229 ; N.S.**

GRUPPO Y

**Tipo inclusione A ; Bentelan VS Placebo; t=1,997 ; N.S.
 Tipo inclusione B ; Bentelan VS Placebo; t=1,936 ; N.S.
 Tipo inclusione C ; Bentelan VS Placebo; t=1,851 ; N.S.**

Tab.2a : Distribuzione del totale dei pazienti secondo la sostanza somministrata , l'ordine degli interventi e il grado di dolore in terza giornata (misurato secondo la scala VAS) .

Gruppo	Cronologia degli interventi	Sostanza somministrata	Dolore (0-10)			Totale pazienti
			0	1-3	Oltre 3	
X	Primo interv.	Bentelan	11	16	3	30
	Secondo interv.	Placebo	9	12	9	30
	TOTALE interventi			20	28	12
Y	Primo interv.	Placebo	6	15	9	30
	Secondo interv.	Bentelan	17	11	2	30
	TOTALE interventi			23	26	11

Gruppo X VS Gruppo Y - 1° intervento ; $\chi^2 = 4.503$; gradi di libertà 2 ; N.S.

Gruppo X VS Gruppo Y - 2° intervento ; $\chi^2 = 6.960$; gradi di libertà 2 ; p < 5%

Gruppo X VS Gruppo Y - totale interventi ; $\chi^2 = 0.327$; gradi di libertà 2 ; N.S.

Tab.2b: Distribuzione dei pazienti del gruppo X secondo la sostanza somministrata , il tipo di inclusione e il dolore in terza giornata (misurato secondo la scala VAS)

X	Tipo inclusione	0	1-3	oltre3	N° paz
Primo Intervento Bentelan	A	5	6	1	12
	B	5	8	2	15
	C	1	2	0	3
	TOTALE	11	16	3	30
Secondo Intervento Placebo	A	5	3	4	12
	B	4	6	5	15
	C	0	3	0	3
	TOTALE	9	12	9	30

Bentelan VS Placebo ; $\chi^2 = 3,771$; gradi libertà=2; N.S.

Tab.2c: Distribuzione dei pazienti del gruppo Y secondo la sostanza somministrata , il tipo di inclusione e il dolore in terza giornata (misurato secondo la scala VAS)

Y	Tipo inclusione	0	1-3	oltre3	N° paz
Primo Intervento Placebo	A	4	5	6	15
	B	2	6	3	11
	C	0	4	0	4
	TOTALE	6	15	9	30
Secondo Intervento Bentelan	A	9	4	2	15
	B	6	5	0	11
	C	2	2	0	4
	TOTALE	17	11	2	30

Placebo VS Bentelan ; $\chi^2 = 10,331$; gradi libertà=2; $p < 1\%$

Tab.2d: Distribuzione del totale dei pazienti secondo la sostanza somministrata , il tipo di inclusione e il dolore in terza giornata (misurato secondo la scala VAS)

Gruppo	Tipo inclusione	Valori medi (dolore)			t Student
		Primo Intervento Bentelan	Secondo Intervento Placebo	differenza	
X	A	1,58	2,25	-0,66	1,017
	B	1,66	2,46	-0,8	1,193
	C	1	2	-1	1,732
TOTALI		1,56	2,33	-0,76	1,825
		Primo intervento Placebo	Secondo Intervento Bentelan	differenza	t
Y	A	2,86	1,2	1,66	1,901
	B	2,63	0,63	2	2,966
	C	2,5	1,25	1,25	1,561
TOTALI		2,73	1	1,73	3,401

GRUPPO X

Tipo inclusione A ; Bentelan VS Placebo ; t=1,017 ; N.S.

Tipo inclusione B ; Bentelan VS Placebo ; t=1,193 ; N.S.

Tipo inclusione C ; Bentelan VS Placebo ; t=1,732 ; N.S.

GRUPPO Y

Tipo inclusione A ; Bentelan VS Placebo ; t=1,901 ; N.S.

Tipo inclusione B ; Bentelan VS Placebo ; t=2,966 ; $p < 5\%$

Tipo inclusione C ; Bentelan VS Placebo ; t=1,561 ; N.S.

Tab.3a: Distribuzione del totale dei pazienti secondo la sostanza somministrata , l'ordine degli interventi e il gonfiore in terza giornata.

Gruppo	Cronologia degli interventi	Sostanza somministrata	Gonfiore			Totale pazienti
			0	1-3	Oltre 3	
X	Primo interv.	Bentelan	7	19	4	30
	Secondo interv.	Placebo	2	15	13	30
	TOTALE interventi			48	9	3
Y	Primo interv.	Placebo	1	12	17	30
	Secondo interv.	Bentelan	12	14	4	30
	TOTALE interventi			13	26	21

Gruppo X VS Gruppo Y - 1° intervento ; $\chi^2 = 14.128$; gradi di libertà 2 ; 1%

Gruppo X VS Gruppo Y - 2° intervento ; $\chi^2 = 11.942$; gradi di libertà 2 ; 1%

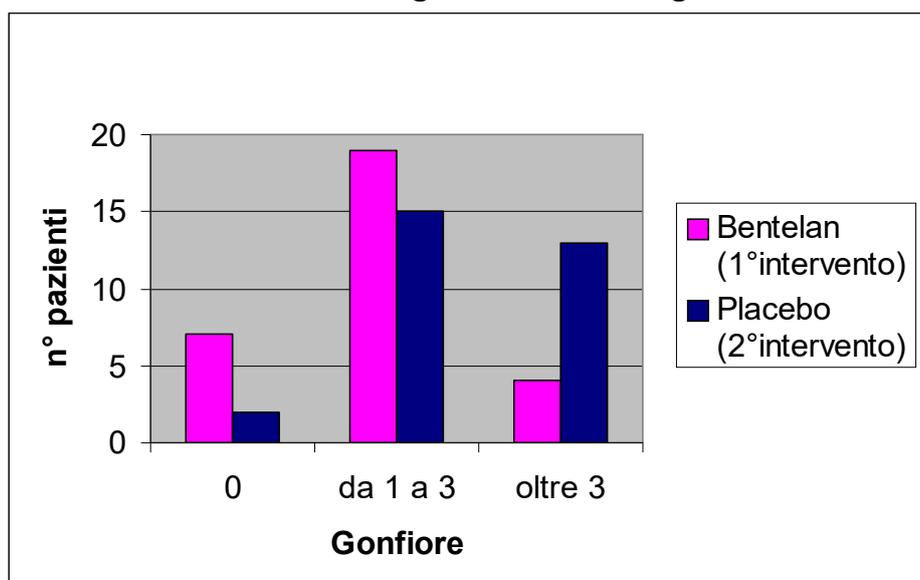
Gruppo X VS Gruppo Y - totale interventi ; $\chi^2 = 2.215$; gradi di libertà 2 ; N.S.

Tab.3b: Distribuzione dei pazienti del gruppo X secondo la sostanza somministrata , il tipo di inclusione e il gonfiore in terza giornata

X	Tipo inclusione	0	1-3	oltre3	N° paz
Primo Intervento Bentelan	A	6	6	0	12
	B	1	10	4	15
	C	0	3	0	3
	TOTALE	7	19	4	30
Secondo Intervento Placebo	A	2	6	4	12
	B	0	7	8	15
	C	0	2	1	3
	TOTALE	2	15	13	30

Bentelan VS Placebo ; $\chi^2 = 8,013$; gradi libertà=2; p < 5%

Fig.3b Distribuzione dei pazienti del gruppo X secondo la sostanza somministrata e il gonfiore in terza giornata

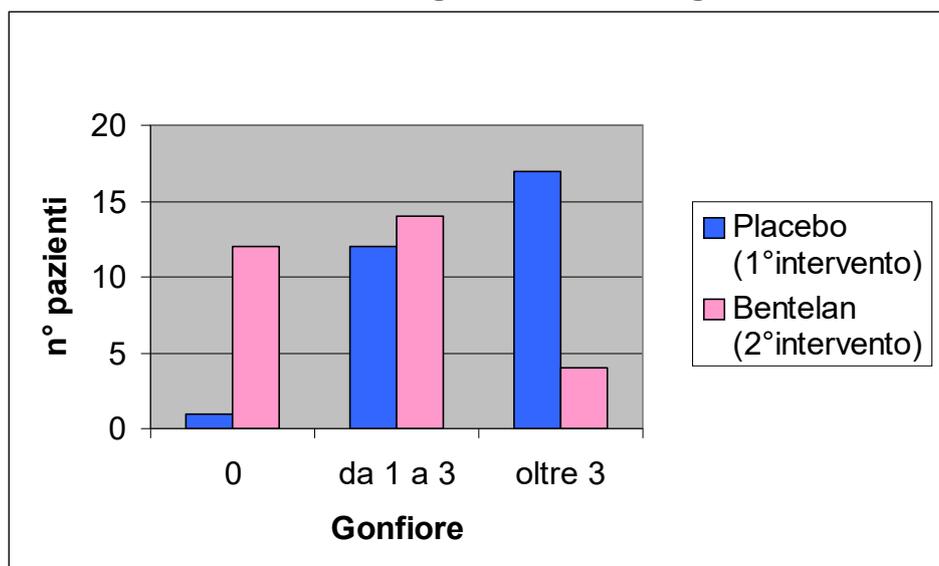


Tab.3c: Distribuzione dei pazienti del gruppo Y secondo la sostanza somministrata , il tipo di inclusione e il gonfiore in terza giornata

Y	Tipo inclusione	0	1-3	oltre 3	N° paz
Primo Intervento	A	0	7	8	15
	B	1	3	7	11
	C	0	2	2	4
	TOTALE	1	12	17	30
Secondo Intervento	A	9	4	2	15
	B	3	6	2	11
	C	0	4	0	4
	TOTALE	12	14	4	30

Placebo VS Bentelan ; $\chi^2 = 17,509$; gradi libertà=2; p < 1‰

Fig.3c Distribuzione dei pazienti del gruppo Y secondo la sostanza somministrata e il gonfiore in terza giornata



Tab.3d: Distribuzione del totale dei pazienti secondo la sostanza somministrata , il tipo di inclusione e il gonfiore in terza giornata

Gruppo	Tipo inclusione	Valori medi (gonfiore)			t Student
		Primo Intervento Bentelan	Secondo Intervento Placebo	differenza	
X	A	0,83	2,91	-2,08	3,066
	B	2,8	4	-1,2	2,806
	C	1,33	3	-1,66	5
TOTALE		1,86	3,46	-1,6	4,601
		Primo intervento Placebo	Secondo Intervento Bentelan	differenza	t
Y	A	4,13	1	3,13	6,082
	B	3,54	1,72	1,81	3,627
	C	3,5	2,5	1	1,732
TOTALE		3,83	1,46	2,36	6,626

GRUPPO X

Tipo inclusione A ; Bentelan VS Placebo ; t= 3,066 p < 5‰

Tipo inclusione B ; Bentelan VS Placebo ; t= 2,806 ; p < 5%

Tipo inclusione C ; Bentelan VS Placebo; t= 5 ; p < 5 %

GRUPPO Y

Tipo inclusione A ;Bentelan VS Placebo ; t= 6,082 ; p < 1‰

Tipo inclusione B ; Bentelan VS Placebo ; t= 3,627 ; p < 1%

Tipo inclusione C ; Bentelan VS Placebo ; t= 1,732 ; N.S.

Tab.4a: Distribuzione del totale dei pazienti secondo la sostanza somministrata , l'ordine degli interventi e il grado di dolore in settima giornata (misurato secondo la scala VAS).

Gruppo	Cronologia degli interventi	Sostanza somministrata	Dolore (0-10)			Totale pazienti
			0	1-3	Oltre 3	
X	Primo interv.	Bentelan	25	5	0	30
	Secondo interv.	Placebo	23	4	3	30
	TOTALE interventi			48	9	3
Y	Primo interv.	Placebo	16	11	3	30
	Secondo interv.	Bentelan	21	8	1	30
	TOTALE interventi			37	19	4

**Gruppo X VS Gruppo Y - 1° intervento ; $\chi^2 = 7.226$; gradi di libertà 2 ;
p < 5%**

**Gruppo X VS Gruppo Y - 2° intervento ; $\chi^2 = 2.424$; gradi di libertà 2 ;
N.S.**

**Gruppo X VS Gruppo Y - totale interventi ; $\chi^2 = 5.138$; gradi di libertà 2
; N.S.**

Tab.4b : Distribuzione dei pazienti del gruppo X secondo la sostanza somministrata , il tipo di inclusione e il dolore in settima giornata (misurato secondo la scala VAS).

X	Tipo inclusione	0	1-3	oltre3	N° paz
Primo Intervento Bentelan	A	10	2	0	12
	B	12	3	0	15
	C	3	0	0	3
TOTALE		25	5	0	30
Secondo Intervento Placebo	A	10	1	1	12
	B	10	3	2	15
	C	3	0	0	3
TOTALE		23	4	3	30

Bentelan VS Placebo ; $\chi^2 = 3,194$; gradi libertà=2; N.S.

Tab.4c : Distribuzione dei pazienti del gruppo Y secondo la sostanza somministrata , il tipo di inclusione e il dolore in settima giornata (misurato secondo la scala VAS).

Y	Tipo inclusione	Valori medi (dolore)			N° paz
		0	1-3	oltre3	
Primo Intervento Placebo	A	8	5	2	15
	B	6	4	1	11
	C	2	2	0	4
	TOTALE	16	11	3	30
Secondo Intervento Bentelan	A	10	4	1	15
	B	10	1	0	11
	C	1	3	0	4
	TOTALE	21	8	1	30

Placebo VS Bentelan ; $\chi^2 = 2,149$; gradi libertà=2; N.S.

Tab.4d : Distribuzione del totale dei pazienti secondo la sostanza somministrata , il tipo di inclusione e il dolore in settima giornata (misurato secondo la scala VAS).

Gruppo	Tipo inclusione	Valori medi (dolore)			t Student
		Primo Intervento Bentelan	Secondo Intervento Placebo	differenza	
X	A	0,25	0,75	-0,5	0,774
	B	0,26	0,86	-0,6	1,381
	C	0	0	0	0
TOTALI		0,23	0,73	-0,5	1,509
		Primo intervento Placebo	Secondo Intervento Bentelan	differenza	t
Y	A	1,33	0,66	0,46	0,739
	B	0,72	0,09	0,63	1,75
	C	0,5	1,25	-0,75	1,2
TOTALI		0,9	0,53	0,36	1,036

GRUPPO X

Tipo inclusione A ; Bentelan VS Placebo ; t=0,774 ; N.S.

Tipo inclusione B ; Bentelan VS Placebo ; t=1,381 ; N.S.

Tipo inclusione C ; Bentelan VS Placebo ; t=0 ; N.S.

GRUPPO Y

Tipo inclusione A ; Bentelan VS Placebo ; t=0,739 ; N.S.

Tipo inclusione B ; Bentelan VS Placebo ; t=1,75 ; N.S.

Tipo inclusione C ; Bentelan VS Placebo ; t=1,2 ; N.S.

Tab.5a: Distribuzione del totale dei pazienti secondo la sostanza somministrata , l'ordine degli interventi e il gonfiore in settimana giornata

Gruppo	Cronologia degli interventi	Sostanza somministrata	Gonfiore			Totale pazienti
			0	1-3	Oltre 3	
X	Primo interv.	Bentelan	24	6	0	30
	Secondo interv.	Placebo	18	11	1	30
	TOTALE interventi			42	17	1
Y	Primo interv.	Placebo	13	15	2	30
	Secondo interv.	Bentelan	21	9	0	30
	TOTALE interventi			34	24	2

**Gruppo X VS Gruppo Y - 1° intervento ; $\chi^2 =9.127$; gradi di libertà 2 ;
p < 5%**

**Gruppo X VS Gruppo Y - 1° intervento ; $\chi^2 =1.431$; gradi di libertà 2 ;
N.S.**

**Gruppo X VS Gruppo Y - totale interventi ; $\chi^2 =2.371$; gradi di libertà 2
; N.S.**

Tab.5b : Distribuzione dei pazienti del gruppo X secondo la sostanza somministrata , il tipo di inclusione e il gonfiore in settimana giornata

X	Tipo inclusione	0	1-3	oltre 3	N° paz
Primo Intervento Bentelan	A	11	1	0	12
	B	10	5	0	15
	C	3	0	0	3
	TOTALE	24	6	0	30
Secondo Intervento Placebo	A	9	3	0	12
	B	7	7	1	15
	C	2	1	0	3
	TOTALE	18	11	1	30

Bentelan VS Placebo ; $\chi^2 =3,328$;gradi libertà=2; N.S.

Tab.5c: Distribuzione dei pazienti del gruppo Y secondo la sostanza somministrata , il tipo di inclusione e il gonfiore in settima giornata

Y	Tipo inclusione	0	1-3	oltre 3	N° paz
Primo Intervento Placebo	A	8	6	1	15
	B	3	7	1	11
	C	2	2	0	4
	TOTALE	13	15	2	30
Secondo Intervento Bentelan	A	13	2	0	15
	B	7	4	0	11
	C	1	3	0	4
	TOTALE	21	9	0	30

Placebo VS Bentelan ; $\chi^2 = 5,382$; gradi libertà=2; N.S.

Tab.5d : Distribuzione del totale dei pazienti secondo la sostanza somministrata , il tipo di inclusione e il gonfiore in settima giornata

Gruppo	Tipo inclusione	Valori medi (gonfiore)			t Student
		Primo Intervento Bentelan	Secondo Intervento Placebo	differenza	
X	A	0,16	0,50	-0,33	0,938
	B	0,4	1,1	-0,7	2,032
	C	0	1	-1	1
TOTALI		0,26	0,85	-0,58	2,456
		Primo intervento Placebo	Secondo Intervento Bentelan	differenza	t
Y	A	0,8	0,13	0,66	2,467
	B	1,45	0,45	1	3,027
	C	1	1,25	-0,25	0,585
TOTALI		1,06	0,4	0,66	3,339

GRUPPO X

Tipo inclusione A ; Bentelan VS Placebo ; t=0,938 ; N.S.

Tipo inclusione B ; Bentelan VS Placebo ; t=2,032 ; N.S.

Tipo inclusione C ; Bentelan VS Placebo ; t=1 ; N.S.

GRUPPO Y

Tipo inclusione A ; Bentelan VS Placebo ; t=2,467 ; p<5%

Tipo inclusione B ; Bentelan VS Placebo ; t=3,027 ; p<1%

Tipo inclusione C ; Bentelan VS Placebo ; t=0,585 ; N.S.

Tab.6a : Distribuzione del totale dei pazienti secondo la sostanza somministrata , l'ordine degli interventi e la riduzione % dell'apertura bocca a 3 giorni

Gruppo	Cronologia degli interventi	Sostanza somministrata	Riduzione % dell'apertura			Totale pazienti
			0-10%	10,1-30%	oltre 30%	
X	Primo interv.	Bentelan	3	20	7	30
	Secondo interv.	Placebo	3	4	23	30
	TOTALE interventi			6	24	30
Y	Primo interv.	Placebo	0	6	24	30
	Secondo interv.	Bentelan	4	22	4	30
	TOTALE interventi			4	28	28

**Gruppo X VS Gruppo Y - 1° intervento ; $\chi^2 = 19.861$; gradi di libertà 2 ;
p < 1‰**

**Gruppo X VS Gruppo Y - 2° intervento ; $\chi^2 = 25.975$; gradi di libertà 2 ;
p < 1‰**

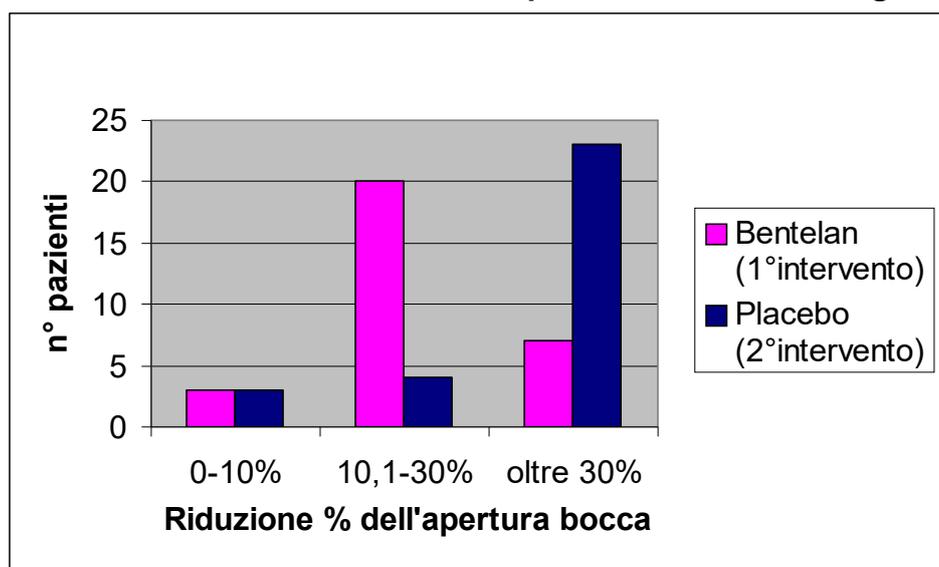
**Gruppo X VS Gruppo Y - totale interventi ; $\chi^2 = 0.777$; gradi di libertà 2
; N.S.**

Tab.6b : Distribuzione dei pazienti del gruppo X secondo la sostanza somministrata , il tipo di inclusione e la riduzione % dell'apertura bocca a 3 giorni

X	Tipo inclusione	0-10%	10,1-30%	Oltre 30%	N° paz
Primo Intervento Bentelan	A	1	11	0	12
	B	2	8	5	15
	C	0	1	2	3
	TOTALE	3	20	7	30
Secondo Intervento Placebo	A	0	2	10	12
	B	2	2	11	15
	C	1	0	2	3
	TOTALE	3	4	23	30

Bentelan VS Placebo ; $\chi^2 = 19,200$; gradi libertà=2; $p < 1\%$

Fig.6b Distribuzione dei pazienti del gruppo X secondo la sostanza somministrata e la riduzione % dell'apertura bocca in terza giornata

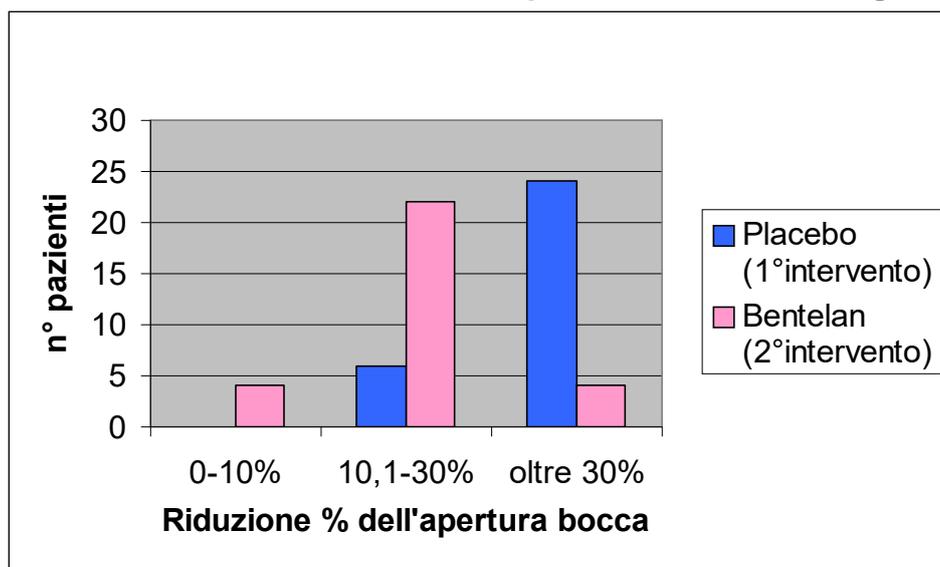


Tab.6c : Distribuzione dei pazienti del gruppo Y secondo la sostanza somministrata , il tipo di inclusione e la riduzione % dell'apertura bocca a 3 giorni

Y	Tipo inclusione	0-10%	10,1-30%	oltre 30%	N° paz
Primo Intervento	A	0	3	12	15
	B	0	3	8	11
	C	0	0	4	4
TOTALE		0	6	24	30
Secondo Intervento	A	1	14	0	15
	B	2	6	3	11
	C	1	2	1	4
TOTALE		4	22	4	30

Placebo VS Bentelan ; $\chi^2 = 27,429$; gradi libertà=2; $p < 1\%$

Fig.6c Distribuzione dei pazienti del gruppo Y secondo la sostanza somministrata e la riduzione % dell'apertura bocca in terza giornata



Tab.6d : Distribuzione del totale dei pazienti secondo la sostanza somministrata , il tipo di inclusione e la riduzione % dell'apertura bocca a 3 giorni

Gruppo	Tipo inclusione	Valori medi (riduzione % del)			t Student
		Primo Intervento Bentelan	Secondo Intervento Placebo	differenza	
X	A	-21,20	-34,21	13,00	3,889
	B	-27,34	-30,48	3,14	0,724
	C	-36,19	-27,72	-8,46	0,965
TOTALE		-25,77	-31,69	5,92	2,056
		Primo intervento Placebo	Secondo Intervento Bentelan	differenza	t
Y	A	-31,00	-22,96	-8,03	4,503
	B	-31,80	-22,79	-9,00	2,977
	C	-34,45	-25,95	-8,49	1,135
TOTALE		-31,75	-23,30	-8,45	5,137

GRUPPO X

Tipo inclusione A ; Bentelan VS Placebo ; t=3,889 ; p < 1%

Tipo inclusione B ; Bentelan VS Placebo ; t=0,724 ; N.S.

Tipo inclusione C ; Bentelan VS Placebo ; t=0,965 ; N.S.

GRUPPO Y

Tipo inclusione A ; Bentelan VS Placebo ; t=4,503 ; p < 1%

Tipo inclusione B ; Bentelan VS Placebo ; t=2,977 ; p < 5%

Tipo inclusione C ; Bentelan VS Placebo ; t=1,135 ; N.S.

Tab.7a : Distribuzione del totale dei pazienti secondo la sostanza somministrata , l'ordine degli interventi e la riduzione % dell'apertura bocca a 3 giorni

Gruppo	Cronologia degli interventi	Sostanza somministrata	Riduzione % dell'apertura			Totale pazienti
			0-10%	10,1-30%	oltre 30%	
X	Primo interv.	Bentelan	17	10	3	30
	Secondo interv.	Placebo	12	17	1	30
	TOTALE interventi			29	27	4
Y	Primo interv.	Placebo	7	20	3	30
	Secondo interv.	Bentelan	23	6	1	30
	TOTALE interventi			30	26	4

**Gruppo X VS Gruppo Y - 1° intervento ; $\chi^2 = 7.500$; gradi di libertà 2 ;
p < 5%**

**Gruppo X VS Gruppo Y - 2° intervento ; $\chi^2 = 8.718$; gradi di libertà 2 ;
p < 5%**

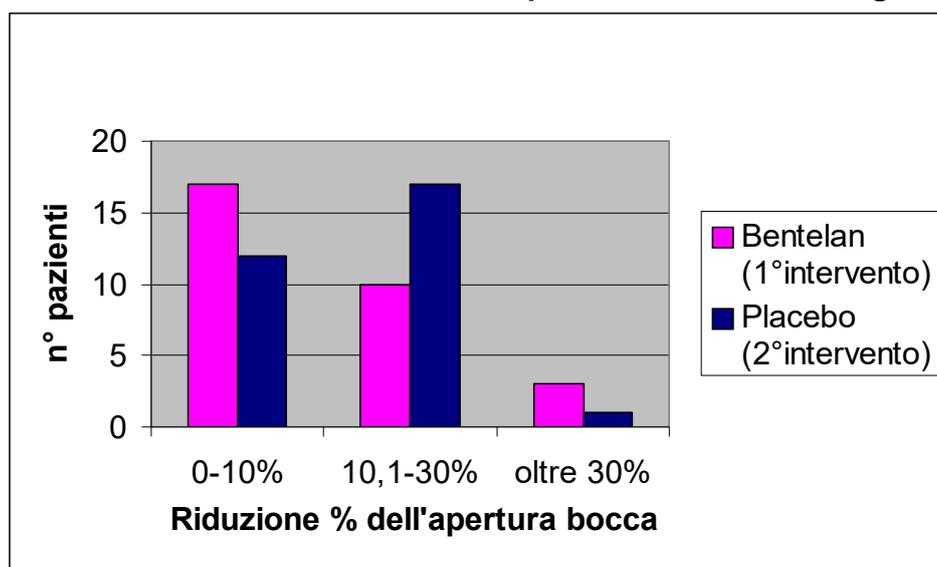
**Gruppo X VS Gruppo Y - totale interventi ; $\chi^2 = 0.036$; gradi di libertà 2
; N.S.**

Tab.7b : Distribuzione dei pazienti del gruppo X secondo la sostanza somministrata , il tipo di inclusione e la riduzione % dell'apertura bocca a 7 giorni

X	Tipo inclusione	0-10%	10,1-30%	oltre 30%	N° paz
Primo Intervento Bentelan	A	9	3	0	12
	B	7	6	2	15
	C	1	1	1	3
	TOTALE	17	10	3	30
Secondo Intervento Placebo	A	4	8	0	12
	B	6	8	1	15
	C	2	1	0	3
	TOTALE	12	17	1	30

Bentelan VS Placebo ; $\chi^2 = 3,677$; gradi libertà=2; N.S.

Fig.7b Distribuzione dei pazienti del gruppo X secondo la sostanza somministrata e la riduzione % dell'apertura bocca in terza giornata

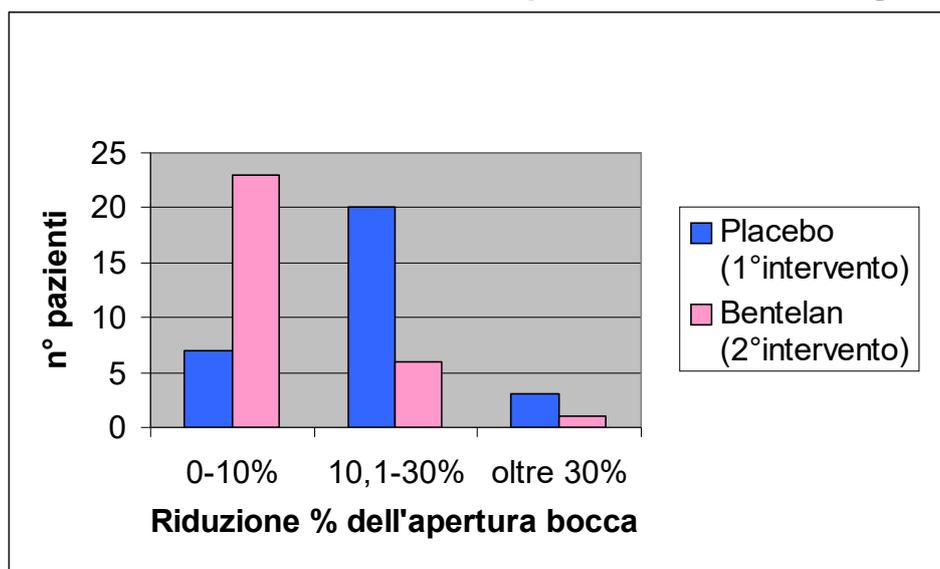


Tab.7c : Distribuzione dei pazienti del gruppo Y secondo la sostanza somministrata , il tipo di inclusione e la riduzione % dell'apertura bocca a 7 giorni

Y	Tipo inclusione	0-10%	10,1-30%	oltre 30%	N° paz
Primo Intervento	A	4	10	1	15
	B	2	7	2	11
	C	1	3	0	4
	TOTALE	7	20	3	30
Secondo Intervento	A	13	2	0	15
	B	7	4	0	11
	C	3	0	1	4
	TOTALE	23	6	1	30

Placebo VS Bentelan ; $\chi^2 = 17,072$; gradi libertà=2; p < 1%

Fig.7c Distribuzione dei pazienti del gruppo Y secondo la sostanza somministrata e la riduzione % dell'apertura bocca in terza giornata



Tab.7d : Distribuzione del totale dei pazienti secondo la sostanza somministrata , il tipo di inclusione e la riduzione % dell'apertura bocca a 7 giorni

Gruppo	Tipo inclusione	Valori medi (riduzione % del)			t Student
		Primo Intervento Bentelan	Secondo intervento Placebo	differenza	
X	A	-6,50	-12,13	5,62	2,597
	B	-16,01	-12,98	-3,033	0,961
	C	-22,40	-4,64	-17,76	2,482
TOTALE		-12,85	-11,80	-1,04	0,460
		Primo intervento Placebo	Secondo Intervento Bentelan	differenza	t
Y	A	-13,19	-7,81	-5,37	3,139
	B	-19,69	-6,04	-13,65	2,442
	C	-15,65	-12,96	-2,68	0,432
TOTALE		-15,74	-7,83	-7,90	3,233

GRUPPO X

Tipo inclusione A ; Bentelan VS Placebo ; t= 3,139 ; p < 1%

Tipo inclusione B ; Bentelan VS Placebo ; t= 0,961 ; N.S.

Tipo inclusione C ; Bentelan VS Placebo ; t=2,482 ; N.S.

GRUPPO Y

Tipo inclusione A ;Bentelan VS Placebo ; t=2,817 ; p < 5%

Tipo inclusione B ; Bentelan VS Placebo ; t=2,447 ; p < 5%

Tipo inclusione C ; Bentelan VS Placebo ; t=0,432 ; N.S.

Qui di seguito riportiamo , a puro scopo esemplificativo , le fotografie digitalizzate con i relativi tracciati per la rilevazione del gonfiore di uno dei casi clinici con valori di gonfiore nella media del nostro campione.

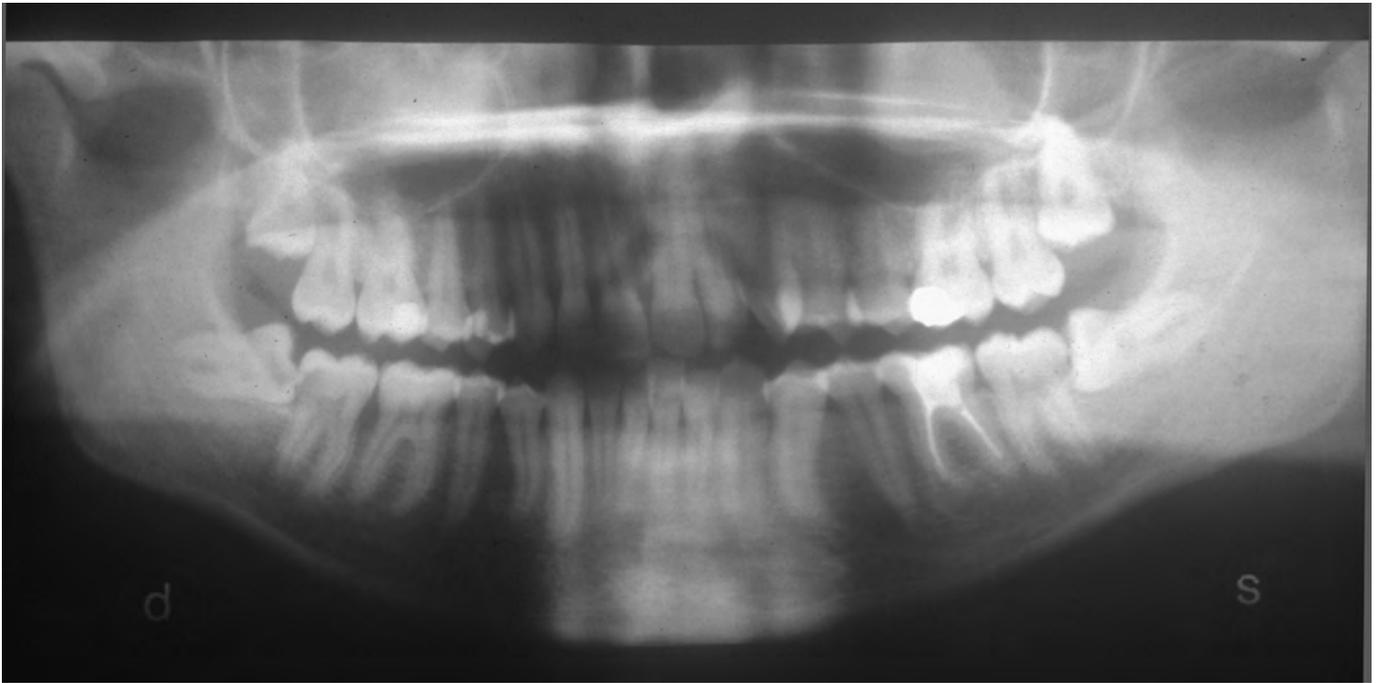


Fig.1: Ortopanoramica pre-operatoria



Fig.2: Faccia preoperatoria con la sovrapposizione del tracciato bilaterale .

Fig.3: Controllo post-operatorio in terza giornata dopo estrazione di 3.8 e somministrazione di Placebo.

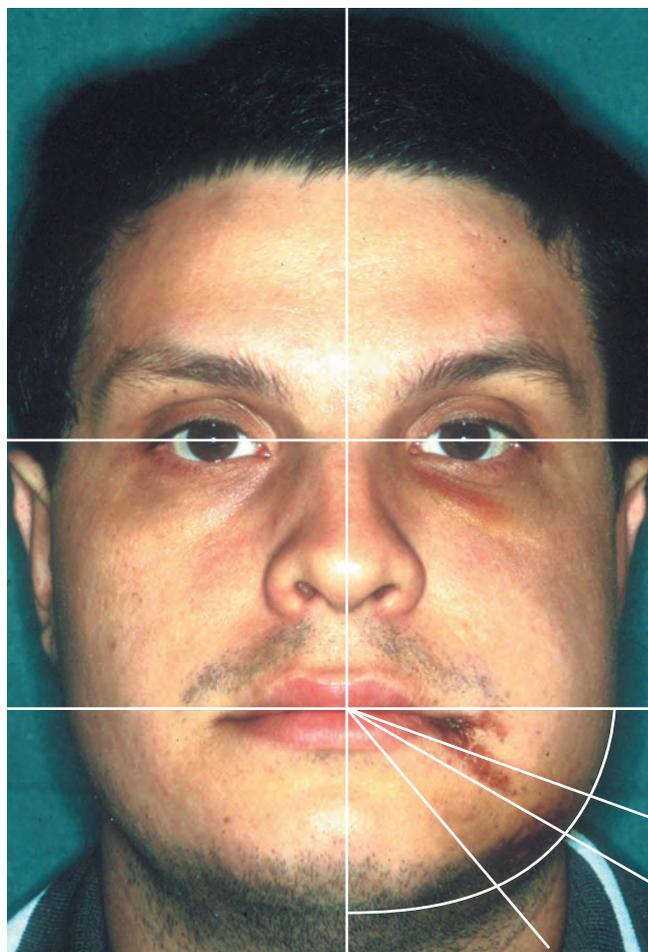


Fig.4: Controllo post-operatorio in settima giornata dopo estrazione di 3.8 e somministrazione di placebo.

Fig.5: Controllo post-operatorio in terza giornata dopo estrazione di 4.8 e somministrazione di Bentelan®.

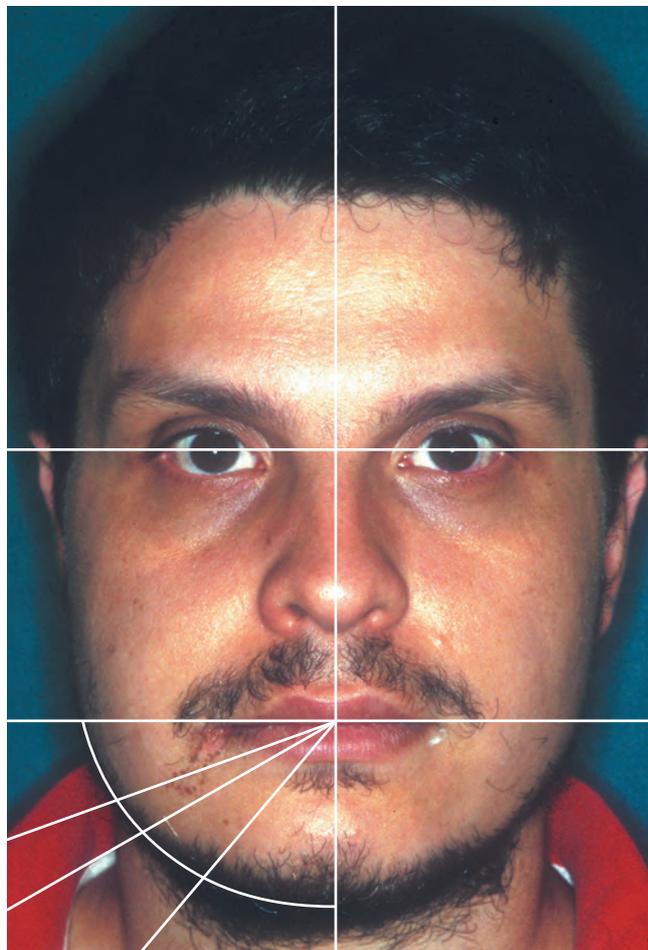


Fig.6: Controllo post-operatorio in settima giornata dopo estrazione di 4.8 e somministrazione di Bentelan®.

Discussione dei risultati

In questa sperimentazione clinica abbiamo utilizzato una dose unica di 4 mg. di Betametasone (Bentelan®) i.m. per motivi sia di ordine farmacocinetico che pratico. Un'iniezione e.v. infatti avrebbe procurato più velocemente una quantità attiva di farmaco in circolo, ma non ne avrebbe sfruttato la caratteristica di rilascio ritardato (repository effect) della dose iniettata intramuscolo che ne prolunga la durata nel tempo. Inoltre l'iniezione endovenosa è più difficilmente proponibile e applicabile in uno studio odontoiatrico generico .

Il risultato ottenuto dal confronto con il test χ^2 di Pearson sui totali (Bentelan®+Placebo) del gruppo X e gruppo Y è costantemente non significativo, il che ci conferma che non vi sono differenze tra i due gruppi per quanto riguarda la

risposta ai parametri da noi valutati. Possiamo affermare, quindi, che non ci sono altri fattori indipendenti dall'azione del Betametasone che possano influire in modo rilevante sui parametri valutati.

Il primo gruppo di dati da analizzare è il numero totale di analgesici che il paziente ha assunto spontaneamente durante i primi 7 giorni post-operatori, senza considerare la cronologia e la distribuzione delle somministrazioni durante l'arco della settimana. Analizzando i dati si evidenzia un effetto positivo del Betametasone che però non è risultato significativo ai test statistici utilizzati, a causa del numero non elevato di pazienti.

Osservando le schede dei pazienti si nota inoltre che, la maggior parte degli interventi nei quali è stato somministrato il Betametasone, hanno richiesto l'assunzione di una sola dose di Nimesulide dopo alcune ore dall'intervento e solo occasionalmente l'uso dell'antidolorifico si è

protratto oltre i due giorni. Questo dato è in accordo con quanto osservato da Messer & Keller (22) (Desametasone 4mg. i.m. pre-operatoriamente).

Bisogna considerare, inoltre, che il numero di analgesici auto-somministrati può dipendere anche dall'idea preconcepita del paziente sul dolore atteso. Questa fa sì che, soprattutto dopo il primo intervento, il soggetto assuma una quantità di compresse analgesiche che dipendono più dall'attesa di dolore (pressoché uniforme per la maggior parte dei pazienti) che da una effettiva percezione dolorosa. Al momento del secondo intervento, invece, il paziente sembra discriminare e giudicare con più precisione e sicurezza il sintomo dolore, forse perché lo ha già sperimentato al primo intervento.

Oltre a questo effetto "psicologico" bisogna considerare l'effetto residuo del Betametasone somministrato dopo il primo intervento (gruppo X). Nonostante l'attuazione per ogni paziente di un

periodo di “wash out” di almeno una settimana e della somministrazione in dose singola da 4 mg., che esaurisce presto la sua azione farmacologica, non si può escludere a priori questa possibilità, tra l'altro difficilmente verificabile.

Queste nostre ipotesi sono avvalorate dal fatto che il valore del χ^2 di Pearson, pur non dando un valore significativo, risulta più elevato nel confronto tra i secondi interventi piuttosto che tra i primi (Tab.1a) e inoltre più elevato nel gruppo Y (Placebo-Bentelan®) che nel gruppo X (Bentelan®-Placebo). Stesse considerazioni per quanto riguarda il dolore in terza giornata dove si può dire che esiste una qualche efficacia del Betametasone. Questa differenza però non è significativa se il farmaco viene somministrato al primo intervento piuttosto che al secondo (gruppo X).

Analizzando attentamente questo fenomeno (Tab.2a), riscontriamo risultati più favorevoli con il cortisonico sia nei primi che nei secondi interventi, ma i valori numerici non sono sufficienti per dare

la significatività al confronto tra i primi interventi.

Anche qui si deve tener presente che il numero delle osservazioni probabilmente non è sufficiente per dare valori di significatività statistica alla riduzione del dolore che, tra l'altro, è un sintomo non influenzato direttamente dal cortisonico (27).

I risultati positivi sulla riduzione del gonfiore in **terza giornata** (a 72 ore) sono difficilmente contestabili (Tab.3a, Tab.3b, Tab.3c, Tab.3d). Considerando questo parametro, il Betametasone appare efficace da tutti i punti di vista. Anche il test t di Student per dati appaiati ci conferma i risultati con l'unica eccezione del gruppo Y tipo C dove però i pazienti sono solamente 4.

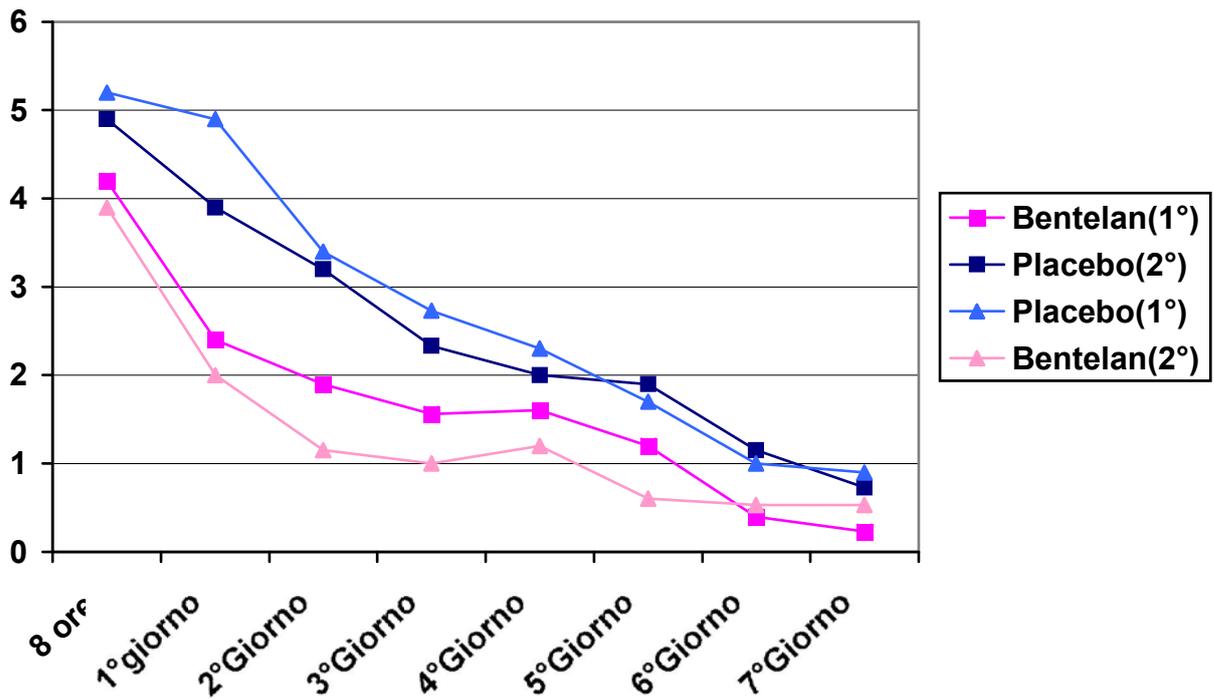
In **settima giornata** (a 168 ore) i gradi di riduzione di dolore e di gonfiore appaiono essere quasi sempre trascurabili e meno significativi rispetto a quelli misurati in terza giornata. Anche qui, i risultati migliori, sono sempre quelli relativi alla riduzione dell'edema. In particolare si riscontrano valori significativi, all'interno del

gruppo Y (Bentelan® al secondo intervento), nei tipi di inclusione più numerosi (A e B). Nei denti erotti e seminclusi in particolare abbiamo riscontrato un maggiore beneficio a seguito della somministrazione di Betametasone. A seguito di interventi di germectomia, invece, il dolore e il gonfiore hanno dato punteggi scarsamente rilevanti e probabilmente viziati dall'osservazione avvenuta su di un piccolo numero di pazienti quali quelli dei sottogruppi C (gruppo X Tipo C = 3 pazienti; gruppo Y Tipo C = 4 pazienti).

Analizzando l'andamento del dolore e del gonfiore riportato sulla scala Vas dal paziente abbiamo notato che la somministrazione post-operatoria di Bentelan® attenuava o sopprimeva del tutto la sintomatologia dolorosa durante le prime 24-48 ore per poi perdere un po' dell'efficacia soprattutto come antalgico, ma anche leggermente come antiedemigeno dalla terza giornata in poi (oltre le 72 h) (Fig.7). Le differenze tra Betametasone e Placebo sono quindi evidenti

fino a circa 72 ore dopo l'intervento.

Fig.7 Andamento del dolore nel decorso post-operatorio secondo la media dei punteggi delle scale VAS



Successivamente tendono ad avere un andamento simile, anche se i punteggi della scala VAS confermano un vantaggio del Betametasona.

Questo andamento fa comprendere perché siano diversi i risultati degli studi che effettuano le misurazioni a 2, oppure a 3, o ancora a 7 giorni con risultati più positivi ed eclatanti per le

misurazioni entro le 48 ore (12,18,19,26,31).

Inoltre, se fosse necessaria una ulteriore dose di cortisonico per interventi particolarmente indaginosi, questa dovrebbe coprire un intervallo di tempo successivo alle 48-72 ore.

La minor **riduzione dell'apertura della bocca** è il parametro che in questo test clinico ha dato forse i risultati più positivi soprattutto a breve termine (terza giornata). Questo dato è rilevante anche dal punto di vista pratico perché consente, nel caso di ricoveri ed impossibilità di praticare entrambe le estrazioni in un solo intervento, di far seguire la seconda a breve distanza dalla prima (24-48 ore).

L'uso del betametasone secondo il nostro protocollo migliora significativamente l'apertura della bocca in terza e in settima giornata. Da notare che per questo parametro (forse il più obiettivamente misurabile) la probabilità di errore è inferiore all'1‰ in tutte le comparazioni con χ^2 di Pearson.

Gli effetti sono evidentissimi soprattutto nel tipo di inclusione A (denti seminclusi ed erotti) con un vantaggio rispetto al Placebo di circa il 30% in terza giornata (Tab.6d).

Stessa cosa accade in settima giornata (Tab.7a, Tab.7c), eccetto che per la differenza all'interno del gruppo X (Tab.7b), dove la somministrazione di Betametasone in coincidenza del primo intervento e di Placebo al momento del secondo intervento non dà risultati significativi dal punto di vista statistico sebbene questi siano quasi sempre a favore del cortisonico (effetto residuo).

Il test t di Student (Tab.6d, Tab.7d) dà risultati simili sia sui valori percentuali di riduzione dell'apertura della bocca in terza, che su quelli in settima giornata post-operatoria. Considerando i sottogruppi di inclusione, la significatività è limitata solo ai denti seminclusi e completamente erotti in entrambi i gruppi (tipo A – gruppo X ; tipo A gruppo Y) e alle inclusioni di tipo B del gruppo Y (Placebo dopo il primo intervento, Bentelan® dopo

il secondo).

L'apertura media della bocca in terza giornata è risultata "ridotta del" 23-25% negli interventi che beneficiavano della somministrazione di Betametasone e del 31,7% negli altri interventi (Tab.6d) con dei dati piuttosto omogenei e indipendenti dalla cronologia di somministrazione . Il nostro risultato è simile ma quantitativamente inferiore rispetto ai riscontri di Skjelbred e Lokken (38) che, su un campione di 23 pazienti, riportano un valore di riduzione del 18% per il Betametasone e del 46% per il Placebo. Questa differenza può essere attribuita probabilmente alla differenza di dosaggio che, in quest'ultimo studio, ha previsto 9 mg. Betametasone i.m. 3 ore dopo la chirurgia .

I nostri risultati, anche se statisticamente validi, sono ovviamente meno entusiasmanti di quelli derivati dagli studi che prevedevano somministrazioni ripetute di Betametasone, ma la nostra indagine, come già detto, partiva da un presupposto diverso. Se prendiamo uno studio con

somministrazione multidose per os ad esempio, vediamo che Hooley JR e Francis FH (18) riscontrarono, a seguito della somministrazione di betametasone per os (1,2 mg x 4 volte al dì per 4 giorni), una riduzione del trisma con un rapporto caso controllo del 2,1:1, e una riduzione dell'edema con un rapporto caso controllo di 5,6:1. I nostri dati medi da comparare, senza distinzione di tipologia di inclusione, sono stati 1,3:1 per il trisma (1,6:1 per i denti seminclusi o erotti) e 2,24:1 per l'edema (4:1 circa per i denti seminclusi o erotti) (Tab.3d e 6d). C'è comunque da dire che le rilevazioni di Hooley e Francis furono fatte in seconda giornata, quando anche i dati del nostro studio sarebbero stati senza dubbio più favorevoli. Inoltre rimane sempre un dubbio sulla reale significatività dei dati per studi che, come in questo caso, non effettuano un controllo statistico dei risultati.

Uno studio su 60 pazienti, simile al nostro, ma effettuato con somministrazione pre-operatoria e.v

di Desametasone 4mg. da Neupert et al. (45), a bordo di una nave della Marina militare, ha ottenuto, rispetto alla nostra indagine, risultati simili riguardo al dolore, lievemente migliori riguardo al trisma (differenza rispetto al placebo di 4-6mm contro i 3-4 mm. da noi riscontrati), ma certamente peggiori nella riduzione del gonfiore. Considerando, però, che il campione utilizzato era costituito esclusivamente da maschi, tra i 18 e i 22 anni, con denti asintomatici è ragionevole pensare che complessivamente il nostro protocollo abbia dato in questo caso un risultato positivo più universalmente applicabile.

E' difficile e impreciso comunque confrontare quantitativamente i dati del nostro studio con gli altri presenti in letteratura per la notevole difformità dei metodi; forse è più utile e sensato comparare criticamente i risultati generali.

Tra gli altri parametri, acquisiti sia nelle cartelle cliniche che nelle visite di controllo, vi è stato il sanguinamento postoperatorio che non è

stato però riportato nelle tabelle dei risultati. La decisione nasce dal fatto che l'emorragia (immediata o tardiva) è stata un evento piuttosto infrequente e l'analisi dei risultati non riporta differenze significative tra i gruppi di studio e di controllo.

E' interessante notare, comunque, l'assenza nella rilevazione clinica di aumentati disturbi o ritardi nella guarigione delle ferite chirurgiche a seguito del protocollo sperimentale. Questa osservazione concorda con tutti gli altri studi in letteratura.

Conclusioni

Come già dimostrato in letteratura, la somministrazione di Betametasone, a seguito di interventi di chirurgia odontostomatologica, ha dato quasi sempre dei risultati positivi a prezzo però di una soppressione dell'asse ipofisi-surrene.

La nostra ricerca statistica parte dal presupposto farmacologico che una dose singola da 4 mg. di Betametasone abbia ancor meno controindicazioni ed effetti collaterali negativi rispetto alle altre posologie utilizzate. Del resto, la tendenza della terapia farmacologica attuale, è quella di somministrare farmaci di sicuro effetto per periodi di tempo sempre più brevi (p.es. protocollo terapia antibiotica nella profilassi dell'endocardite batterica).

Il nostro obiettivo è stato quello di verificare sia a livello clinico che statistico la predicibilità e la significatività dei risultati.

La metodologia per la valutazione di dolore, gonfiore e apertura della bocca si è servita di controlli clinici e fotografici in terza ed in settima giornata. E' stato evitato in questo modo di affidarsi solo al giudizio soggettivo del paziente che poteva essere viziato da una circostanza, uno stato d'animo, o semplicemente da una valutazione clinica non professionale.

La riduzione del gonfiore e del trisma (minor diminuzione dell'apertura della bocca) sono i parametri che, in questa sperimentazione, hanno dato i risultati più positivi e statisticamente significativi (valutati con χ^2 di Pearson e t di Student), soprattutto a breve termine (terza giornata) . Questa caratteristica ha un importante risvolto pratico perché consente, nel caso di ricoveri ed impossibilità di praticare entrambe le estrazioni in un solo intervento, di eseguire la seconda a breve distanza dalla prima (24-48 ore).

L'uso del betametasone secondo il nostro protocollo migliora significativamente l'apertura

della bocca in terza e in settima giornata. Da notare che per questo parametro (forse il più obiettivamente misurabile) la probabilità di errore è inferiore all'1‰ in tutte le comparazioni con χ^2 di Pearson.

Per quanto riguarda le proprietà analgesiche del Betametasone, sapevamo già a priori che queste erano un effetto indiretto della riduzione dell'edema e dell'infiammazione e che, comunque, sarebbero state più difficilmente dimostrabili. Inoltre c'è da tenere presente che il dolore, in quanto sintomo soggettivo, ha sempre un margine di variabilità più ampio di un sintomo oggettivo (p.es. il gonfiore) e che per questo necessita di un campione molto numeroso per essere chiaramente interpretato ed esattamente quantificato .

Tutti i dati vanno, comunque, analizzati tenendo presente che il nostro primo controllo post-operatorio è stato effettuato a 72 ore da una singola somministrazione di 4 mg., quindi lontano dalla stessa, per cui i risultati ottenuti sono da

considerarsi molto significativi e difficilmente contestabili.

Infine bisogna considerare che, in questo studio clinico tutti i pazienti hanno subito un effetto placebo (9) perché sono stati sempre informati sui vantaggi dell'iniezione postoperatoria del glucocorticoide (anche quando veniva somministrato il Placebo).

Questo significa che i risultati sono ancor più positivi se si paragonano a pazienti in cui non viene prospettata nessuna somministrazione aggiuntiva di antinfiammatorio oltre alla routinaria terapia.

Bibliografia

1. Alexander RE, Thronson RR. A review of perioperative corticosteroids use in dentoalveolar surgery. *Oral Surg Oral med Oral Pathol* 2000;90:406-415.
2. Bahn SL : Glucocorticoids in dentistry ; *J Am Dent Assoc* 1982 ; 105 : 476-481
3. Banks P : The adreno-cortical response to oral surgery . *Br J Oral Surg* 1970 8:32-43
4. Beirne OR, Hollander B : The effect of methylprednisolone on pain trismus and swelling after removal of third molars ; *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986 ; 61:134-8
5. Bystedt H, Nordenram A : effect of methylprednisolone on complications after removal of impacted mandibular third molars ; *Swed Dent J* 1985 ; 9 : 65-9
6. Byyny RL : Withdrawal from glucocorticoid therapy. *New Engl J med* 1976; 295: 30-32
7. Caci F, Gluck GM: Double blind study of prednisolone and papase as inhibitors of complications after oral surgery. *J Am Dent Assoc* 1976; 93 : 325-7
8. Collins SL, Andrew Moore R, McQuay HJ : The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimeters? ; *Pain* 1997; 72: 95-97
9. Damia G , Paglia L : Effetto placebo in odontoiatria ; *Dent Mod* 2001 : (4) : 93-103
10. Edilby GI, Cannif JP : A double-blind placebo-controlled trial of the effects of dexamethasone on postoperative swelling. *J Dent Res* 1982; 61: 556

11. El Hag M, Coghlan K, Christmas P et al.: The antiinflammatory effects of dexametasone and therapeutic ultrasound in oral surgery. Br J Oral Maxillofac Surg 1985 ; 23 : 17-23
12. Esen E, Tasar F, akhan O : Determination of the Anti-inflammatory effects of methylprednisolone on the sequelae of third molar surgery ; J Oral Maxillofac Surg 1999 Ott; 57(10) :1201-1206 ; 1206-1208 discussion
13. Gee JK : Terapeutic use of corticosteroids in dentistry . NY State Dent J 1974; 40 : 89-96
14. Gersema L, Baker K: Use of corticosteroids in oral surgery ; J Oral Maxillofac Surg 1992 Mar;50(3):270-7
15. Graziani F, Tonelli M, Gabriele M : Terapia corticosteroidea in chirurgia orale; Doctor os 2001 : 12 (8) : 1113-1123
16. Hardman JG , Goodman Gilman A , Limbird LE : Goodman & Gilman's – The Pahrmacological basis of therapeutics . Ed. Mc Graw-Hill Companies 1996 ; 9th edition ; 1465-81 ; 1718 ; 1734
17. Holland CS:The influence of methylprednisolone on post-operative swelling following oral surgery ; Br J Oral Maxillo-fac Surg 1987 ; 25:293-9
18. Hooley JR, Francis FH :Bethamethasone in traumatic oral surgery; J Oral Surg 1969 ; 27 : 398-403
19. Huffman CG :Use of Methylprednisolone sodium succinate to reduce postoperative edema after removal of impacted third molars ; J Oral Surg 1977; 35: 198-199 .
20. Linenberg W : The clinical evaluation of dexamethasone in oral surgery; Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1965; 20 : 6-28
21. Mead SV, Lync Df, Mead SG, Wolkowicz J:Triamcinolone given orally to control postoperative reactions to oral surgery. J Oral Surg 1964; 22: 484-7
22. Messer EJ, Keller JJ: the use of intraoral dexamethasone after extraction of mandibular third molars ; Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1975 ; 40 : 594-8

23. Meuleman J ,Katz P:The immunologic effects, kinetics and use of glucocorticosteroids . Med Clin North Am 1984 ; 69 : 805-16
24. Miller R. : Anesthesia ; Chirchill Livingstone 2000; 5th edition; 918-921
25. Misch CE : Contemporary Implant Dentistry ; Mosby 1999 : 260
26. Montgomery MT, Hoggs JP, Robers DL, et al:The use of glucocorticosteroids to lessen the inflammatory sequelae following third molar surgery ; J Oral Maxillofac Surg 1990 ; 48:179-187
27. Nathanson NR , Seifert D : Betamethasone in dentistry . Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1964; 18 : 715-21
28. Neupert III EA, Lee JW, Philput CB,Gordon JR : Evaluation of Dexamethasone for reduction of postsurgical sequelae of third molar removal. J Oral Maxillofac Surg 1985 ; 50 : 1177-1182.
29. Paroli E : Farmacologia clinica e tossicologia ; Ed. universo Roma 1987 : 958-77
30. Pecaud A., Leimgruber A,Frei PC: Effect of one gold salt, of betamethasone, and of aspirin on the chemiotaxis of human neutrophils measured in vitro . Ann Rheum Dis 1980 ; 39 : 25-30.
31. Pedersen A : Decadron phosphfate in the relief of complaints after third molar surgery ; Int J Oral Surg 1985 ; 14 : 235-240
32. Peltola P : Effects of corticosteroid pulse therapy on inflammatory mecanisms. Scand J Rheumatol 1984 (suppl) ; 54:10-12
33. Scmhmidt JH, Caffee HH :The efficacy of methylprednisolone in reducing flap edema ; Plast Reconstr Surg 1990 ; 86 : 1148-51
34. Scully C, Cawson RA :Il trattamento odontoiatrico del paziente affetto da malattie sistemiche . 2000 A Delfino Editore : 84
35. Serio A : Appunti dalle lezioni di Statistica per studenti in Medicina . Ed. Kappa 1993 1-35 ; 88-101

36. Sisk A, Bonnington GJ : Evaluation of methylprednisolone and flurbiprofen for inhibition of the postoperative inflammatory response .Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985 ; 60: 137-145
37. Skjelbred P, Lokken P : Post-operative pain and inflammatory reaction reduced by injection of a corticosteroid. A controlled trial in bilateral oral surgery ; Eur J Clin Pharmacol 1982;21(5):391-6
38. Skjelbred P, Lokken P : Reduction of pain and swelling by a corticosteroid injected three hours after surgery . Eur J Clin Pharmacol 1982; 23 : 141-146
39. Spiegel RJ, Oliff AJ, Bruton J et al. : Adrenal suppression after short-term corticosteroid therapy. Lancet 1979 ; 1: 630-3
40. Streck WF , Lockwood DH: Pituitary adrenal recovery following short term suppression with Corticosteroids. Am J Med 1979 ; 66 :910-4
41. Williamson LW, Lorson EL, Osbon DB: Hypothalamic-pituitary-adrenal suppression after short term dexamethasone therapy for oral surgical procedures ; J Oral Surg 1980 ; 38 : 20-28
42. Zora JA, Zimmerman D,Carey TL ,O'Connel EJ,Yunginger JW: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression after short term, high dose glucocorticoid therapy in children with asthma . J Allergy Clin Immunol 1986; 77:9-13