

La Stomatite

La stomatite è un'infezione delle mucose della bocca, che può andare da leggeri arrossamenti a più gravi infiammazioni conclamate sino a lesioni dell'integrità della mucosa (afte). La patologia è in genere legata a dismicrobismo, da cui deriva infiammazione che può portare al danno della mucosa.

Possiamo intervenire a tre livelli, a seconda della gravità:

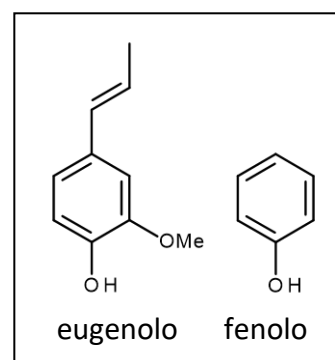
- azione disinfettante, nelle forme iniziali;
- azione antiinfiammatoria, quando l'infiammazione è conclamata;
- azione di protezione delle lesioni, quando queste compaiono.

Eziologia, sintomatologia ed interventi analoghi sono possibili anche per infiammazioni di altre mucose: genitali, oculari ecc.



I trattamenti antibatterici

Il tipico disinfettante orale è l'olio di garofano (*Caryophylli floris aetheroleum*, Ph.Eur.), olio essenziale ottenuto per distillazione del chiodo di garofano, la droga costituita dai boccioli essiccati di *Syzygium aromaticum* (sin. *Eugenia caryophyllata*) un albero originario del Sud-est Asiatico. L'olio è dotato di attività antibatterica grazie al suo contenuto in eugenolo, molecola fenolica dal potere disinfettante analogo a quello del fenolo (acido fenico).



Esempi di Preparati

Medicinali da automedicazione (OTC)

Ondroly A

Menta essenza.....	5,88 g
Mentolo	1.99 g
Garofano essenza	1,20 g
Fenolo.....	0,73 g
Benzoino tintura.....	0,65 g
Etile p-idrossibenzoato.....	0,75 g
Veicolo	q.b. a 100 ml

Si può osservare come questa preparazione sia alquanto ridondante in quanto contiene il mentolo sia come sostanza pura sia come componente dell'olio essenziale; oltre all'eugenolo dell'olio di garofano è presente anche il fenolo semplice. Una spiegazione potrebbe risiedere nel fatto che i colluttori sono fatti su base acquosa, nella quale gli oli essenziali non si sciolgono; ciò può portare a formulazioni complesse che non hanno una base farmacologica razionale ma solo motivazioni tecnologiche.

Galenici ufficiali

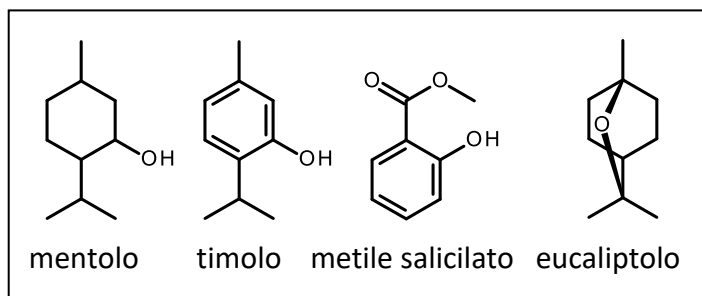
Collutorio FU

Menta essenza.....	8,00 g
Garofano essenza	2,00 g
Alcool al 40 %	90 ml

Cosmetici

Listerine®

È un prodotto molto reclamizzato della Johnston & Johnston, era originalmente una soluzione idroalcolica di 4 oli essenziali: menta, timo, *Gaultheria* e eucalipto. Oggi viene prodotto con i principi puri caratteristici degli oli citati, quindi non può essere considerato un fitoterapico in senso stretto.



Composizione, per 500 mL, in alcol al 22%:

mentolo	210 mg
timolo	320 mg
salicilato di metile	300 mg
eucaliptolo	460 mg

In questa composizione il timolo, un fenolo, è l'unica molecola ad avere una significativa attività disinfettante [Marchese et al, 2016] mentre mentolo ed eucaliptolo esercitano il già descritto effetto sensoriale; il salicilato di metile ha un leggero effetto antiinfiammatorio.

Alcuni studi clinici [Luis et al, 2018] ed un'ampia metanalisi [Araujo et al, 2015] ne confermano l'efficacia.

I trattamenti antiinfiammatori

Quando l'infiammazione delle mucose diviene sensibile, i trattamenti antibatterici da soli non sono più sufficienti ma diviene importante intervenire con trattamenti antiinfiammatori, tra i quali considereremo arnica, camomilla e propoli.

Arnica

Pianta madre.

Arnica montana, Asteraceae (Composite). Si tratta di una pianta erbacea delle montagne europee, dai larghi capolini giallo-aranciati. Un tempo rara a causa dell'intensa raccolta, fa parte da anni della flora protetta e, grazie a ciò, è ora in ripresa. Poiché questa specie non è facilmente coltivabile, per gli usi dell'industria farmaceutica si impiega *A. chamissonis* di composizione molto simile e di facile coltivazione.



Principi attivi.

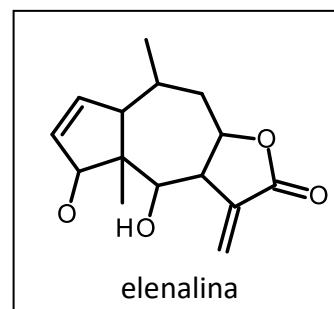
Si tratta di lattoni sesquiterpenici tra i quali predomina l'elenalina. La PhEur richiede un titolo di almeno lo 0,4% in lattoni sesquiterpenici.

Proprietà.

Antiinfiammatorio topico.

Farmacologia.

Alla base dell'attività antiinfiammatoria vi sono buoni dati sperimentali, in base ai quali il meccanismo d'azione sarebbe legato alla



capacità dell'elenalina di legarsi a proteine (vedi più sotto) ed in particolare ad enzimi responsabili della risposta infiammatoria, inattivandoli.

Forma d'uso.

Nella stomatite si utilizza la tintura 1:10, per sciacqui e gargarismi. Per le infiammazioni derivate da piccoli traumi si usa come gel o creme.

Clinica.

L'uso secolare di arnica come antiinfiammatorio topico non ha stimolato molte ricerche cliniche, in particolare per l'uso sulle mucose. In realtà oggi l'uso più frequente di arnica è per i piccoli traumatismi (contusioni, distorsioni ecc.). Qualche studio clinico esiste nei confronti delle infiammazioni articolari: buoni risultati sono stati ottenuti nell'osteoartite del ginocchio [Knuesel et al, 2002; Widrig et al, 2007].

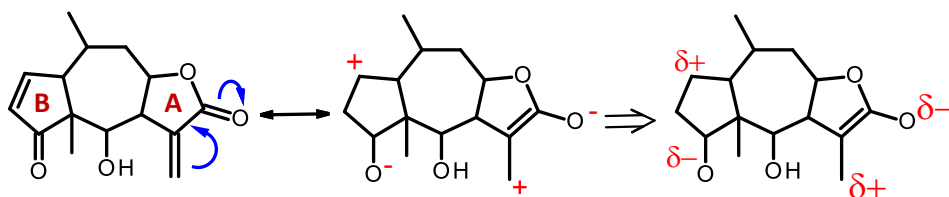
Tossicità

Un tempo la tintura di arnica era usata come cardiotonico. Gli studi hanno però rivelato che l'azione di aumento della forza di contrazione del cuore avveniva al prezzo di un maggior consumo di ossigeno e di energia, era cioè un effetto cardiotossico che, dopo un iniziale risultato positivo tendeva a peggiorare la cardiopatia. Per questa ragione l'uso interno della tintura è stato abbandonato ed i pazienti vanno avvisati di non deglutire la tintura dopo aver effettuato gli sciacqui.

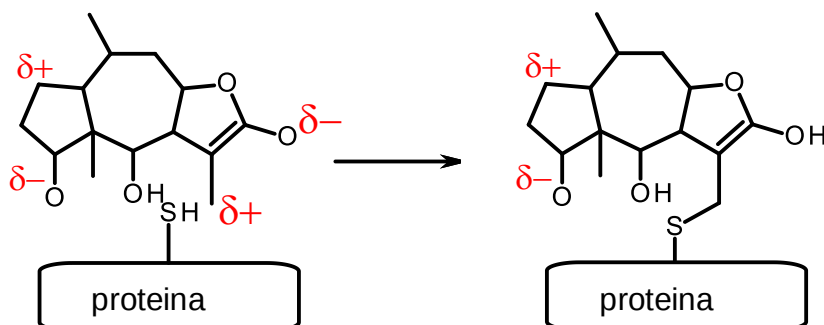
I lattoni sesquiterpenici come allergeni

La presenza sull'anello lattonico di un doppio legame che sporge dall'anello (doppio legame esociclico), in alfa rispetto al carbonile, va a costituire un sistema di doppi legami coniugati che permette la migrazione degli elettroni π ; ciò determina la formazione di frazioni di carica stabilizzate per risonanza. Nel caso dell'elenalina abbiamo:

- la forte elettronegatività dell'ossigeno del carbonile dell'anello lattonico **A** attira su di sé gli elettroni del legame π e si carica negativamente;
- il carbonio del carbonile resterebbe carico positivamente, ma attira gli elettroni π del doppio legame esociclico; si forma un doppio legame sull'anello;
- il carbonio del metilene esociclico perde così il suo elettrone π e si carica positivamente;
- un processo analogo avviene a carico del carbonile dell'anello **B**;
- si formano delle frazioni di carica, stabilizzate per risonanza (più piccole quelle dell'anello B).



- alchilazione di proteine: la frazione di carica positiva sul carbonio dell'anello **A** che "sporge" dalla molecola costituisce un centro elettrofilo che tende a formare legami covalenti con i gruppi SH delle proteine; una volta legato il sesquiterpene alla proteina, anche la carica positiva sull'anello **B**, pur meno esposta, può formare un ulteriore legame con la stessa proteina, in un'altra posizione.



I lattoni sesquiterpenici con doppio legame esociclico sono quindi alchilanti e possono modificare la struttura delle proteine con cui vengono in contatto. L'organismo non riconosce più queste proteine come sue e ciò può determinare una risposta allergica, tanto più probabile quanto più alchilanti sono i lattoni. Questi lattoni sono quindi degli allergeni.

Il potere allergenico di arnica è basso, quindi è ridotta la probabilità che la pianta causi sensibilizzazione allergica [Paulsen, 2002]. Tuttavia poiché lattoni di questo tipo sono presenti in molte composite e sono comuni allergie crociate tra le differenti specie, sussiste il rischio di risposte allergiche all'arnica per soggetti già sensibilizzati ad altre composite. Quindi prima di attuare un trattamento con preparati a base di arnica va verificato che il soggetto non sia allergico alle composite.

Preparati

Medicinale tradizionale di origine vegetale (OTC)

Arnimed gel

Il gel contiene il 24% di tintura di arnica, il che, ai valori richiesti dalla PhEur corrisponde all'1% di elenalina.

Indicazioni: per alleviare il dolore da contusioni, distorsioni e il dolore muscolare localizzato.

Medicinali galenici officinali

***Tintura di Arnica* (Ph.Eur.)**

È una tintura 1:10 allo 0,04% di elenalina. Per l'utilizzo nelle stomatiti si diluisce 10 volte e si usa per sciacqui e gargarismi. Non deglutire.

Integratori alimentari

Molti, non tutti di qualità.

Camomilla

Pianta madre:

Chamomilla recutita, Asteraceae (Composite)

Parte usata:

l'infiorescenza (capolino)

Costituenti:

olio essenziale (2 %), flavonoidi, polisaccaridi mucilluginosi. I costituenti più importanti per l'attività sono i flavonoidi, in particolare i derivati dell'*apigenina*.

Il capolino di camomilla non è omogeneo per quanto riguarda il contenuto in principi attivi. I fiori ligulati bianchi sono ricchi in flavonoidi, mentre i piccoli fiori tubulari gialli sono ricchi di olio essenziale, importante per l'aroma.

Da notare il ricettacolo cavo che permette di distinguere *C. recutita* da *Anthemis cotula*, per altri aspetti identica alla camomilla. Questa distinzione è importante perché *A. cotula* è ricca di lattoni sesquiterpenici fortemente allergogeni, mentre quelli di camomilla sono privi del doppio legame esociclico e quindi non sono coinvolti in reazioni allergiche.

Proprietà farmacologiche:

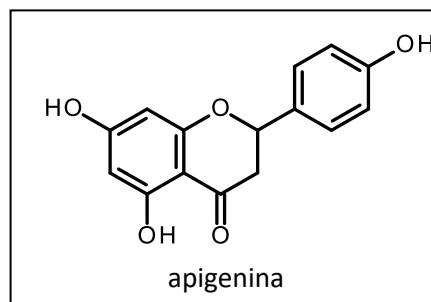
La camomilla è una droga dalle molte azioni, da cui deriva il suo possibile uso in situazioni diverse. Essa infatti ha:

- azione anti-infiammatoria
- azione spasmolitica
- azione antimicrobica
- è un blando sedativo.



Le prime tre proprietà sono ampiamente documentate a livello sperimentale e si possono ricondurre ai glicosidi dell'apigenina.

L'azione sedativa è caratteristica della tradizione italiana, ed è quasi sconosciuta all'estero. Tuttavia recentemente sono comparsi alcuni studi clinici che confermano la nostra tradizione [Chang et al, J Adv nurs, 2016], ma nulla ancora si sa sui principi responsabili di questa attività.



La tintura di Camomilla è un potente anti-infiammatorio della cute e delle mucose raggiungibili per via topica, mentre a causa della pessima biodisponibilità dei flavonoidi non ha effetti significativi per via sistemica.

Vediamo un confronto dell'attività in un modello di infiammazione in animale *in vivo*. Dalla tabella sottostante si può osservare che la tintura di camomilla in un test di attività anti-infiammatoria *in vivo* (topo) dà una riduzione dell'infiammazione indotta praticamente uguale a quella di un farmaco di sintesi contenuto in un medicinale etico di sintesi, la benzidamina. Il medicinale citato, (Tantum®), oggi non più in commercio aveva una concentrazione di benzidamina 20 volte superiore all'attuale Tantum Verde (o Rosa), medicinale da banco molto diffuso.

Sostanza	Dose	Riduzione dell'infiammazione
Tintura di Camomilla	15 µl	24 %
Benzidamina (Tantum®)	15 µl	26 %
Tintura "essenza"*	15 µl	6 %

Da notare che invece la tintura "essenza", realizzata con i soli componenti dell'olio essenziale, alla stessa concentrazione nella quale questi si trovano nella tintura standard, non ha praticamente effetto, a riprova del fatto che i componenti dell'olio essenziale, pur dotati di intrinseca attività antiinfiammatoria, nelle preparazioni sono presenti in concentrazioni troppo basse per esercitare tale azione [Della Loggia et al. Planta med 1990].

Indicazioni:

Infiammazioni della cute e delle mucose. Le mucose più interessate all'uso di camomilla sono quella orale (nelle stomatiti) e quella vaginale (nelle vulvovaginiti). In queste due indicazioni si sfrutta anche il potere antibatterico della droga.

Forme di utilizzazione

- Infuso o decotto: 3 – 5 g di droga FU in 150 ml di acqua, oppure 2 bustine filtro "fiore intero" in 150 ml (le comuni bustine di Camomilla setacciata contengono solo i fiori tubulari gialli, che sono poveri di flavonoidi).
- Estratto fluido (1:1): 3 – 5 ml di estratto in 150 ml di acqua.
- Preparazione dell'estratto fluido:
 - Estratto secco FU 13 g
 - Alcool 45° q.b. a 100 ml

La Propoli

Varie piante producono delle resine per proteggere i germogli, soprattutto dall'attacco dei funghi. Le api raccolgono queste resine e le usano per produrre la propoli. La propoli è quindi costituita dalle resine, masticate, parzialmente digerite e mescolate con cera.

La propoli ha proprietà collanti ed antisettiche e viene usata dalle api per evitare contaminazioni fungine, per riparare rotture nel-

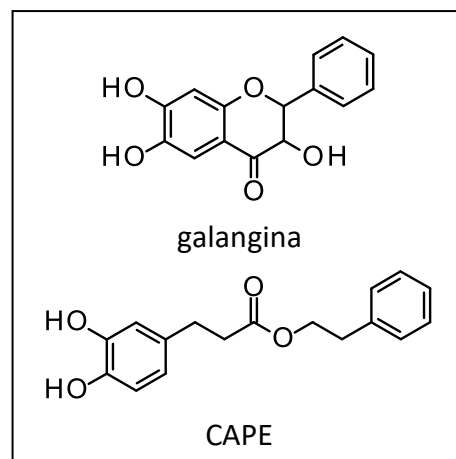


l'alveare e per isolare corpi estranei. Non ha nulla a che vedere con altri prodotti apistici come polline, pappa reale, cera o miele.

Composizione

La composizione dipende dal materiale vegetale prelevato dalle api ed è quindi estremamente variabile. Può contenere più di 200 sostanze, in particolare polifenoli:

- flavonoidi, tra i quali è caratteristica la *galangina*, usata spesso come sostanza caratteristica per titolare i prodotti anche se non sempre è presente;
- derivati caffeici, come l'estere *feniletilico dell'acido caffeico* (CAPE):



Preparazione

I vari processi per trasformare la propoli grezza mista a cera che si ricava dagli alveari in propoli utilizzabile a scopi farmaceutici non sono standardizzati ed ogni produttore fa come crede; neanche le terminologie utilizzate sono standardizzate. Comunque a grandi linee la propoli si ottiene così:

1. cernita della *propoli grezza* per rimuovere meccanicamente i grumi di cera più grandi;
2. per separare il resto della cera frammista alla resina si procede alla *deceratura* per fusione. Si riscalda il materiale sino alla fusione della cera; i granuli di propoli sono più pesanti e si accumulano sotto allo strato fuso di cera. Al raffreddamento, lo strato di cera solidifica e può essere rimosso: ottiene così la *propoli decerata*.
3. Per separare gli ultimi residui di cera ed altri materiali estranei, si estrae la propoli decerata con alcool; dopo filtrazione si ottiene la *propoli tintura*.
4. Per evaporazione del solvente si ottiene la *propoli estratto*.

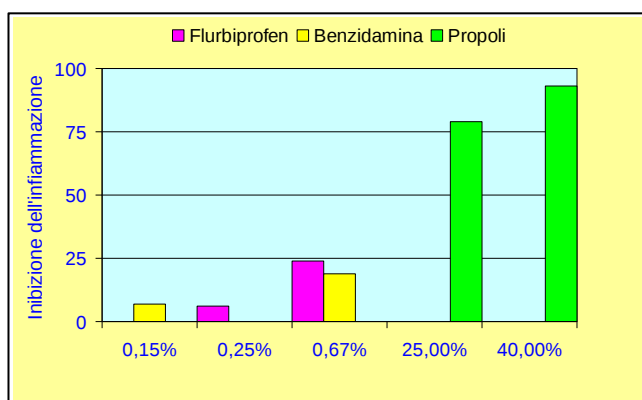
Ci sono però importanti problemi di standardizzazione cosa che, assieme alla grande variabilità di composizione impedisce l'inserimento della propoli nelle Farmacopie.

Proprietà

La propoli ha proprietà antibatteriche, che sono le più studiate, in particolare sulla placca dentale, ma anche antiinfiammatorie.

Qui accanto vediamo la potenza antiinfiammatoria di un preparato a base di propoli in confronto a due diffusi preparati per le infiammazioni del cavo orale. Mentre il Tantum verde (benzidamina allo 0,15%) ed il Froben (Flurbiprofen allo 0,25%) non sono in grado di inibire significativamente la risposta infiammatoria in un modello animale *in vivo*, e per avere una riduzione significativa del 25% bisogna salire allo 0,67% con la dose dei due principi attivi sintetici, un preparato al 25% di tintura di propoli dà una riduzione del 75% e nella concentrazione prossima a quella d'uso (Propoli Spray Forte), la riduzione dell'infiammazione sfiora il 100%.

La propoli viene utilizzata soprattutto nelle faringiti dove giuocano un ruolo importante sia la sua proprietà antibatterica sia quella antiinfiammatoria. Per le stesse proprietà è un buon rimedio anche nella stomatite.



Studi clinici

Esistono alcuni studi clinici a livello stomatologico, che riguardano soprattutto l'effetto antibatterico e sembrano indicare risultati promettenti [Więckiewicz et al, *Evid Based Complement Alternat Med* 2013], come pure qualche dato sull'efficacia nelle lesioni da radioterapia [Akhavan-Karbassi, 2016].

Una recente metanalisi rileva però che i risultati positivi si riferiscono a pochi studi clinici, di modesto livello [Sung et al, *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017].

Tossicità

La tossicità intrinseca di propoli è estremamente bassa, tranne per quanto riguarda le risposte allergiche. Infatti si calcola che circa il 5% della popolazione sia allergica alla propoli [Walgrave et al, *Dermatitis*, 2005]. Prima quindi di proporre un preparato a base di propoli è importante accertarsi che i soggetti non siano allergici.

Prodotti

Abbiamo moltissimi integratori, ma pochi sono di qualità farmaceutica; tra questi possiamo ricordare:

Lenigola Spray Forte.

Composizione:

Tintura di Propoli 44% in alcool, acqua e glicerina con olio essenziale di timo e di eucalipto.

Titolo:

18 mg/mL di flavonoidi totali espressi come galangina.

Posologia consigliata:

Da due a tre spruzzi 3 volte al giorno, pari complessivamente a 1 mL.



La protezione delle lesioni

Nelle stomatiti gravi, con lesione dell'integrità della mucosa e la presenza di afte, il dolore diviene una componente importante. Queste lesioni possono essere protette isolandole dall'ambiente aggressivo della bocca sfruttando l'azione dei tannini.

Tannini e proteine

I tannini interagiscono con le proteine formando legami tra le catene proteiche. In condizioni drastiche, il legame è covalente e quindi irreversibile. In condizioni fisiologiche, il legame è invece reversibile. A causa dei legami crociati, le proteine di superficie precipitano formando uno strato compatto. Ne deriva:

- riduzione della sensibilità
- riduzione dell'elasticità
- riduzione della permeabilità

L'insieme costituisce l'*effetto astringente* dei tannini che viene sfruttato in presenza di afte in quanto lo strato di proteine precipitate forma una barriera protettiva sulla lesione, una specie di cerotto messo su una ferita. Si utilizzano droghe a tannini come la ratania (*Krameria triandra*) o la tormentilla (*Potentilla erecta*).

Una associazione razionale

Tra le Preparazioni Specifiche della Farmacopea Italiana in vigore è riportata il **Gengivario**:

Mirra e Ratania Soluzione Gengivale (FU XII)

- Mirra tintura 50 %
- Ratania tintura 50 %

Il ruolo della ratania è chiaro (effetto astringente a proteggere la lesione), ma la mirra che c'entra?

La mirra.

La mirra è una oleogommo-resina, la cui pianta madre è *Commiphora molmol* e specie simili (Ph.Eur.). Si tratta di piccoli arbusti spinosi delle zone aride della penisola arabica meridionale. Dalla corteccia cola spontaneamente una resina che solidifica rapidamente all'aria e costituisce la droga, di aspetto simile all'incenso.

Costituenti

- olio essenziale: 2 - 10 % (sesquiterpeni)
- terpeni non volatili: 25 - 40 %
- polisaccaridi mucillaginosi: 50 - 60 %

Forma d'uso

Tintura 1:5 in alcool al 90% (Ph.Eur.)

Il ruolo della mirra nel Gengivario

Nelle lesioni della mucosa orale abbiamo:

- una componente batterica;
- una componente infiammatoria;
- una componente dolorifica.

Ricerche recenti hanno verificato il ruolo di mirra in tutte e tre queste componenti. Infatti la mirra:

- possiede *attività analgesica* [Dolara et al.; *Nature* 1996];
- possiede attività antimicrobica su *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Candida albicans* con MIC da 0.2 a 2.8 µg/ml [Dolara et al.; *Planta medica*, 2000];
- possiede attività antiinfiammatoria ed ne è stato isolato un triterpene più attivo dell'idrocortisone [Kimura et al.; *Bioorg Med Chem Lett*, 2001].

