

## IMPORTANȚA TRATAMENTULUI ANTIBIOTIC LA PACIENȚII CARDIACI CU BOALĂ PARODONTALĂ

ALINA SAGHIN<sup>1</sup>, AUREL LAZĂR<sup>2</sup>, LIVIU LAZĂR<sup>2</sup>, MARIUS RUS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Cabinet individual de Medicină dentară

<sup>2</sup>Universitatea din Oradea, Facultatea de Medicină și Farmacie

### Rezumat

*În ultimele trei decenii o mulțime de studii constată și susțin că subiecții cu boală parodontală și multiple extracții dentare ca urmare a parodontopatiei marginale cronice avansate, prezintă un risc mai mare de dezvoltare a bolii cardiovasculare decât cei fără sau cu un nivel scăzut al infecției parodontale. Principalul obiectiv al studiului este de a determina efectele comparative ale procedurilor dentare în parodontopatia marginală cronică (asociate cu doze mici de antibiotice sau solitare), relația cu boala aterosclerotică coronariană, precum și elaborarea managementului specific.*

#### *Concluzii:*

*1. Tratamentul dentar procedural asociat cu antibiotice este superior tratamentului simplu procedural, la toți pacienții urmăriți.*

*2. Controlul infecțiilor parodontale ar putea duce la ameliorarea nivelelor markerilor inflamației sistemice și a markerilor disfuncției endoteliale. În măsura în care controlul infecțiilor parodontale scade incidența evenimentelor coronariene aterosclerotice se poate presupune că managementul stomatologic al bolilor cardiovasculare este în progres.*

**Cuvinte cheie:** boala parodontală, ateroscleroza, markeri inflamatori.

## THE IMPORTANCE OF ANTIBIOTIC TREATMENT IN CARDIOVASCULAR PATIENTS WITH PERIODONTAL DISEASE

### Abstract

*In the last three decades many studies have found that subjects with periodontal disease and multiple tooth extractions due to chronic advanced periodontal disease, present a higher risk of developing cardiovascular disease than those with no or low levels of periodontal infection.*

*The main objective of the study is to determinate the comparative effects of dental procedures in marginal chronic periodontitis (associated with low or solitary doses of antibiotics), the coronary atherosclerotic disease relationship, and the specific management.*

#### *Conclusions:*

*1. Dental procedures associated with antibiotic treatment was superior to simple procedural treatment, in all patients involved.*

*2. Periodontal infection control could lead to lower levels of inflammation markers and markers of systemic endothelial dysfunction. To the extent in which periodontal infection control decreases the incidence of coronary atherosclerotic cardiovascular events it may be assumed that the dental management of cardiovascular disease is in progress.*

**Keywords:** periodontal disease, atherosclerosis, inflammatory markers.

Articol intrat la redacție în data de: 13.09.2011

Primit sub formă revizuită în data de: 07.02.2012

Acceptat în data de: 14.02.2012

Adresa pentru corespondență: saghin\_alina@yahoo.com

### Introducere

Boala aterosclerotică a fost considerată până nu de mult ca o suferință vasculară, asociată cu creșterea nivelului seric al lipidelor circulante și depunerea lor în zonele subintimale ale peretelui arterelor mari și mijlocii, fenomen ce reprezintă o tulburare metabolică complexă a grăsimilor, asociată cu o reacție inflamatorie în desfășurare la nivelul peretelui vascular [1]. În acest context boala coronariană care a fost considerată până acum ca având o cauzalitate nutrițională și ereditară, pare a avea o etiologie infecțioasă și inflamatorie, dovedită de studii epidemiologice recente [2].

O serie de cercetări, precum studiul ARIC, INVEST, Normative Aging Study, au demonstrat asocieri între parodontopatii cu grade variate de severitate și afecțiuni sistemice: ateroscleroza, infarctul de miocard sau accidentul vascular cerebral. Patogenii orali s-au dovedit a fi cofactori în formarea plăcilor de aterom, iar parodontopatiile evolutive reprezintă un factor de risc pentru bolile cardiovasculare.

Procesele infecțio-inflamatorii parodontale generează substratul fiziopatologic pentru geneza bolii aterosclerotice, iar aceasta din urmă declanșează modificări histopatologice în structura pereților arteriali ai aortei, carotidei, coronarelor, cu implicațiile și consecințele clinice majore cunoscute.

Atât parodontopatia marginală cronică, cât și cardiopatia ischemică în diferitele sale forme clinice, ocupă locurile fruntașe în patologia pe specialități, astfel că în practica cotidiană ne întâlnim frecvent cu asocieri ale acestora, în grade diferite de dificultate, care se cer soluționate. Relația între infecție – inflamație – ateroscleroză și boala parodontală este bine cunoscută, dar la ora actuală sunt împărțite punctele de vedere cu privire la oportunitatea asocierii procedurilor dentare cu antibiotice în terapia parodontitei marginale cronice, precum și cu privire la eficiența acestei asocieri, măsurată prin limitarea efectului aterosclerotic al inflamației peretelui arterial, respectiv a evenimentelor clinice coronariene [3,4].

În literatura de specialitate au apărut lucrări cu rezultate încurajatoare, care arată că pacienții tratați prin proceduri dentare combinate cu antibiotice, față de cei tratați numai prin proceduri dentare simple, au făcut mai puține determinări aterosclerotice și forme mai blânde de cardiopatie ischemică.

Activitatea în cabinetul de medicină dentară se confruntă cu un număr mare de pacienți cu parodontopatie în diferite grade de afectare, dar și cu asocieri ale acestora cu boala ischemică coronariană, așa încât ne-a motivat ideea unor rezultate mai favorabile și mai rapide prin metode confirmate.

Principalul obiectiv al studiului a fost de a determina efectele comparative ale procedurilor dentare în parodontopatia marginală cronică: asociate cu doze mici de antibiotice sau solitare și relația cu boala ateroscle-

rotică coronariană, precum și elaborarea managementului specific.

### Material și metode

În acest studiu au fost incluși 168 de pacienți diagnosticați în prealabil cu parodontită marginală cronică, cărora li s-a aplicat terapie simplă procedurală sau terapie combinată. Acest studiu s-a desfășurat în perioada ianuarie 2008-martie 2011.

Criteriile de includere în studiu au fost următoarele:

- prezența parodontopatiei marginale cronice, confirmată prin examen clinic local;
- absența unor tratamente parodontale în ultimul an, antibioterapie sau chimioterapie;
- absența unor semne de sarcină sau lăuzia în primele 12 luni;
- sunt admise boli coronariene cu manifestare clinică (angină pectorală) sau imagistică – ECG (angină silențioasă, infarct miocardic);
- absența manifestărilor clinice de insuficiență hepatică, renală sau cardiacă NYHA III-IV;
- absența unor transplantate de organe, cu excepția valvelor cardiace aortice, bypass aortocoronarian, pacemaker permanent;
- absența oricărei boli infecțioase active sau în convalescență, inclusiv endocardita bacteriană;
- hipertensiunea arterială stadiul III nu a fost eligibilă, precum și sechelele neurologice după accidente vasculare cerebrale, bolile emboligene, tulburările de coagulare, neoplaziile.

Examinările s-au efectuat în cabinetul particular din Cluj-Napoca. Pacienților li s-a cerut consimțământul informat pentru introducerea în studiu, eliminându-se astfel generarea de probleme de natură etică sau deontologică.

Inițial au fost incluși în studiu 200 pacienți, împărțiți în mod egal în două loturi:

Lotul A – în tratament procedural, plus antibiotice

Lotul B – în tratament procedural.

Pe parcursul celor 36 de luni, 32 de pacienți au părăsit studiul din diferite motive (renunțare, mutare în altă localitate etc.), în final rămânând 168 de pacienți. Subiecții au fost împărțiți în cele două loturi, lotul A - 92 de pacienți și lotul B - 76 de pacienți.

Cele două loturi de pacienți au avut caracteristici similare: vârsta, distribuția pe sexe, forma și stadiul clinic de boală parodontală, respectiv mediul de rezidență și formația socio-culturală.

**Tabelul 1.** Structura și caracteristicile loturilor.

Structura și caracteristicile loturilor	Lot A	Lot B
Număr de pacienți	n=92	n=76
Sex (Femei/Bărbați)	65,2%/34,8%	61,8%/38,2%
Vârstă (18-65 ani)	41,2±7,8 ani	41,8±8,1 ani
Mediu de proveniență (Urban/Rural)	70,7%/29,3%	67,1%/32,9%



Scăderea tensiunii arteriale sub 140/90 mmHg s-a înregistrat la 18,5% dintre pacienții lotului A și la 6,6% dintre pacienții lotului B ( $p < 0,001$ ).

Pe parcursul celor 3 ani de studiu, traseul ECG s-a normalizat la 15,2% dintre pacienții lotului A (de la 64,1% la 79,3%) și la 9,2% dintre pacienții lotului B (de la 64,5% la 73,7%) ( $p = 0,041$ ).

Gradul IMT I a scăzut la lotul A de la 17,4% la 10,9%, iar în lotul B de la 17,1% la 13,2%, iar gradul II a rămas neschimbat la lotul A (17,4%) și a scăzut la lotul B de la 15,8% la 13,2%.

Inițial stenoza carotidiană a fost prezentă la 30,4% dintre pacienții lotului A și la 34,2% dintre pacienții lotului B. La evaluarea de la 3 ani s-a determinat prezența stenozei la 22,8% dintre pacienții lotului A și 36,8% din lotul B ( $p < 0,05$ ).

### Discuții

Apariția paradigmei inflamatorii în patogeneza coronariană a stimulat cercetarea infecțiilor cronice cauzate de o varietate de microorganisme, cum ar fi Chlamydia Pneumoniae, Citomegalovirusul și patogenii dentari. Se crede că aceste infecții cronice sunt implicate în etiopatogeneza bolii coronariene, prin eliberarea de citokine și alți produși pro-inflamatori (proteina C reactivă, factorul necrozei tumorale TNF- $\alpha$ ), care ar putea iniția o cascadă de reacții biochimice și cauza deteriorarea endotelială cu disfuncția acesteia, facilitând astfel organizarea și atașarea în subendoteliu a plăcii de colesterol.

În cursul ultimelor decenii a existat un interes crescând în ceea ce privește impactul sănătății orale asupra aterosclerozei și a bolilor cardiovasculare.

Relația infecție - inflamație - ateroscleroză - boală parodontală este descrisă și susținută în vaste studii din literatura medicală. Boala parodontală reflectă un spectru al patologiei orale de la gingivită până la parodontita severă, cu pierdere de os alveolar și dinte. Se crede că patogeneza bolii parodontale se datorează acumulării de plăci dentare (biofilme subgingivale), cu infecția și inflamația ulterioară a mucoasei [5].

Unele studii recente prospective au arătat un risc de 1,5-2 ori mai mare pentru dezvoltarea unor complicații aterosclerotice în cazul pacienților cu boală parodontală [6]. Prezența unui focar inflamator în cavitatea orală ar putea potența procesul aterosclerotic, prin stimularea căilor umorale și celor mediate celular. Gradul de inflamație al bolii parodontale este suficient pentru a cauza o reacție inflamatorie sistemică, evidențiată prin creșterea nivelului seric al proteinei C-reactive. În plus, prezența infecției parodontale poate duce la episoade de bacteriemie cu inocularea plăcilor aterosclerotice arteriale cu patogeni parodontali, cum ar fi Porphyromonas Gingivalis, Actinobacillus Actinomycetemcomitans, Bacteroides Forsythus etc., care prin dezvoltare și multiplicare sporesc procesul inflamator, condiție ce duce la instabilitatea plăcii aterosclerotice [6].

Ca urmare a unui studiu realizat pe un eșantion de 1023 pacienți (46-64 ani), bărbați, desfășurat în perioada 1991-1993, s-a putut constata la subiecții fără boală coronariană la start că IMT a crescut semnificativ în concordanță cu nivelele titrului IgA pentru Porphyromonas Gingivalis și Actinobacillus Actinomycetemcomitans [7].

Pe plan internațional, au apărut o serie de cercetări care publică rezultate favorabile în preîntâmpinarea dezvoltării aterosclerozei, a endocarditei infecțioase și a embolismului cardiovascular, prin asocierea în etapele pre-, intra- și postoperatorii a unor doze mici de antibiotice, care au menirea sterilizării câmpului chirurgical, influențând favorabil implicit dezvoltarea aterosclerotică.

În urma unui studiu efectuat pe 94 participanți sănătoși sistemic, dar cu parodontopatie marginală severă, s-a constatat o reducere a nivelului seric al proteinei C reactive, asociată semnificativ cu numărul dinților extrași și cu reducerea adâncimii pungilor parodontale, care a fost inițial de cel puțin 5 mm.

Terapia parodontală intensivă la pacienții cu parodontopatie severă, adică terapia nechirurgicală asociată cu administrarea locală complementară de antibiotice, a dus la reducerea pe termen scurt (două luni) a nivelului seric al proteinei C reactive. Au scăzut, de asemenea, și nivelele circulatorii ale IL-6, dar numai în grupul tratat intensiv. Același grup a raportat după șase luni rezultatele privind efectul terapiei standard față de cea intensivă. În comparație cu nivelele de start, s-au constatat nivele scăzute ale numărului globulelor albe, ale proteinei C reactive, IL-6, colesterolului total, LDL-colesterolului și a presiunii arteriale sistolice la cei cu tratament intensiv, în timp ce s-a constatat o creștere a nivelului HDL-colesterolului în grupul cu tratament standard [8].

Într-un studiu efectuat pe 657 pacienți, „povara bacteriană etiologică” a fost definită ca și colonizarea cumulată pe subiect de Actinobacillus Actinomycetemcomitans, Porphyromonas Gingivalis, Tannerella Orsythensis și Treponema Denticola. Numărul globulelor albe și IMT cresc o dată cu povara bacteriană parodontală. Terapia parodontală intensivă la pacienții cu parodontopatie severă, adică procedurile parodontale asociate cu antibiotice locale, au determinat, pe termen scurt, reducerea pronunțată a nivelului seric al proteinei C reactive, adică scăderea procesului inflamator la nivelul substratului parodontal și vascular general [9].

Un studiu de mici dimensiuni, efectuat pe 15 pacienți cu parodontită marginală cronică, a arătat că aplicarea topică a 10 mg de Minociclină în pungile parodontale a determinat o scădere semnificativă a nivelului proteinei C reactive și TNF- $\alpha$  [10].

### Concluzii

1. Dacă parodontita este una din cauzele majore ale pierderii dinților, prin calitatea tratamentelor parodontale se poate împiedica acest fenomen.



2. Liza osului alveolar este un semn major de evaluare a evoluției parodontopatiei. Comparăția între cele două loturi arată că deși procedura mecanică este utilă, nu este suficientă pentru oprirea evoluției biologice a degradării structurale osoase în prezența unor biofilme bacteriene încărcate, din zone mai puțin accesibile procedurilor dentare. Tratamentul antibiotic general, prin produși farmacologici activi bactericid, poate conserva stadiul inițial al osului dentar (de la start).

3. Examenul clinic al cavității orale la sfârșitul studiului, efectuat în spiritul indexului parodontal Russell, ilustrează puternic efectul asocierii antibioterapiei la procedurile dentare, prin restituirea substratului inflamator infecțios gingival și a formațiunilor de legătură gingivo-dentare, prin rezultatele superioare obținute la lotul A față de lotul B.

4. Examenul bacteriologic arată în modul cel mai clar diferența dintre cele două loturi de terapie. Cu tot tratamentul parodontal asociat cu antibioterapie, nu s-a putut obține asanarea patogenilor în totalitate și la toți pacienții. Efectul tratamentului mecanic în sine este evident, dovadă sunt rezultatele lotului B, dar tratamentul combinat este superior, dovadă rezultatele lotului A.

5. Factorii inflamatori (markerii), în special proteina C reactivă, s-au comportat cât se poate de fidel cu reacția inflamației, paralel cu asanarea substratului lezional prin procedurile dentare, respectiv combinate cu antibiotice.

Alături de proteina C reactivă, în total sinergism, au scăzut și nivelele serice ale fibrinogenului și globulelor albe, acestea din urmă fiind mai fidele intensității procesului infecțios, fără să aibă un caracter specific.

6. Valorile tensionale s-au amendat pe măsura restituirii proceselor agresive inflamatorii, cu reabilitarea filtratului glomerular, scăderea creatininei ca urmare a tratamentului de asanare bacteriană. Comportamentul între cele două loturi a fost asemănător.

7. Examinări biumorale. Infecția de focar este cunoscută ca generatoare de anemie, prin mecanisme imunologice complexe. La start am avut 10 pacienți cu anemie normocromă, care la sfârșitul stagiului de tratament procedural și antibiotic s-au vindecat, în cazul lotului A, iar la lotul B din 11 cazuri cu anemie normocromă s-au vindecat 5 pacienți. Relația cu glicemia nu a fost relevantă în cele două momente ale studiului – start și final – întrucât nu am înregistrat valori extreme. Mai importante au fost modificările diferitelor fracțiuni lipidice. Valorile patologice ale colesterolului total, LDL-colesterolului și ale trigliceridelor au scăzut pe parcursul studiului, cu valori mai modeste la lotul B față de lotul A.

8. Examenul electrocardiografic la sfârșitul monitorizării a scos în evidență îmbunătățirea traseului electric la ambele loturi.

Dar cel mai important aspect este dispariția imaginii ischemo-lezionale la cele 6 cazuri (6,5%) din lotul A, în vreme ce la lotul B s-au menținut aceleași imagini, la aproape același număr de pacienți ca și la start (de la 6,6% la 5,3%).

9. Examenul ecocardiografic, în totalitatea lui, arată o stagnare a procesului aterosclerotic carotidian și coronarian sau chiar o regresie ușoară în lotul A, în concordanță cu manifestările clinice, în vreme ce în lotul B sunt elemente ecocardiografice de progresie a leziunilor aterosclerotice ce se asociază pozitiv cu aspectele bacteriologice, inflamatorii și cu unele rezultate clinice și radiologice ale cavității orale.

Evaluând toate cele nouă puncte analizate la concluzii rezultă că parodontita cronică la cei 168 de pacienți a fost determinată de o floră bacteriană complexă, în care cel puțin 6 patogeni parodontali au determinat și întreținut inflamația locală și generală (validată prin prezența nivelurilor crescute serice ale proteinei C reactive, fibrinogenului și globulelor albe).

Manifestarea aterosclerotică a fost validată prin măsurătorile ecocardiografice, 2 D și Doppler color, ale IMT și aspectele stenozante carotidiene și coronariene.

Procesul ischemic a fost validat prin imaginea ECG de repaus și de 6 probe ECG de efort, precum și de manifestările clinice de angină pectorală la efort.

Terapia parodontală asociată cu antibiotice este superioară tratamentului simplu procedural la toți pacienții urmăriți.

Nu am constatat nicio reacție de intoleranță la tratamentul asociat.

În măsura în care controlul infecțiilor parodontale scade incidența evenimentelor cardio-coronariene aterosclerotice, se poate spune că managementul stomatologic al bolilor cardiovasculare este în progres.

## Bibliografie

1. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. In Editorial Circulation, 2001; 104:363-372
2. Dorn BR, et.al. Invasion of Human Coronary Artery Cells by Periodontal Pathogens. Department of Oral Biology and Periodontal Disease, University of Florida.
3. Delgado LO, et.al. Periodontitis as a risk factor in patients with ischemic heart disease. Med oral, patol cir. Bucal, 2004;9(2)
4. Rehman M, et.al. Association between periodontal disease and cardiovascular disease. Pak J. Med. Sci, 2004; 20(2): 151-156.
5. Haynes WG, et. al. – Periodontal Disease and Atherosclerosis: From Dental to Arterial Plaque. Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, 2003; 23: 1309-1311.
6. Destefano F, et. al. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. BMJ, 1993; 306: 688-691.
7. Chiu B. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaque. Am Heart J., 1999; 138: S 534-S536.
8. Desvarieux M, et. al. Periodontal microbiotic and carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). Circulation, 2005; 11: 576-582.
9. Iwamoto X, et. al. Antimicrobial periodontal treatment decreases serum C-reactive protein, tumor necrosis factor-alpha, but not adiponectin levels in patients with chronic periodontitis. J. Periodontal, 2003; 74: 1231-1236.
10. Neurman JH, et. al. Oral Health, Atherosclerosis and Cardiovascular Disease. Crit. Rev. Oral Biol Med, 2004; 15: 403-413.