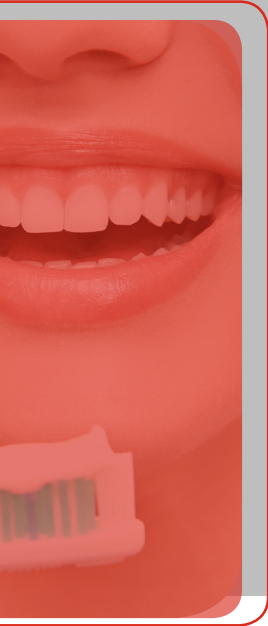


INFLAMAȚIA LA NIVELUL CAVITĂȚII ORALE: PREVENIRE ȘI IMPLICAȚII PENTRU SĂNĂTATE



Deși tiparul patogenetic actual al bolii parodontale subliniază rolul etiologic primar al biofilmului bacterial, se apreciază și faptul că răspunsului inflamator al gazdei joacă un rol principal în dezvoltarea bolii¹. Pacienții care prezintă boală parodontală prezintă creșteri la nivel local și sistemic (serologic) ale mediatorilor inflamației^{2,3}. Studiile clinice indică în mod consecvent controlul inflamației ca factor critic pentru prevenirea declanșării și a progresiei bolii parodontale^{4,5}. Acest articol trece în revistă dovezile cumulate asupra relevanței inflamației la nivelul cavității orale și a controlului ei ca strategie preventivă pentru boala parodontală.

Inflamația la nivelul cavității orale: efecte locale și sistemice

Din perioada anilor '70, investigatorii au început documentarea în ceea ce privește contribuția răspunsului gazdei la patogenia bolii parodontale. Goldhaber a observat mai întâi cum fragmente de țesut gingival uman, împreună cu mediu de cultură, au crescut semnificativ resorbția osoasă în culturi de țesut de calotă craniană de șoarece⁶. Klein and Raisz au arătat că o clasă de metaboliți ai acidului arahidonic, prostaglandinele, par să medieze activitatea de resorbție osoasă in vitro⁷.

Similar, Horton și colaboratorii au raportat că un factor solubil secretat de limfocitele stimulate de endotoxine (mai târziu descrise ca citokine, interleukina-1) au stimulat activitatea osteoclastică și resorbția osoasă în cultură de organ⁸. Într-o publicație de elită, Page și Schroder au descris evoluția histopatogenică în leziunile parodontale inițiale, timpurii, instalate și avansate, în care diferite celule ale gazdei, cum ar fi leucocitele polimorfonucleare, limfocitele, fibroblastele și macrofagele invadează țesuturile parodontale, cu implicații distrucție⁹.

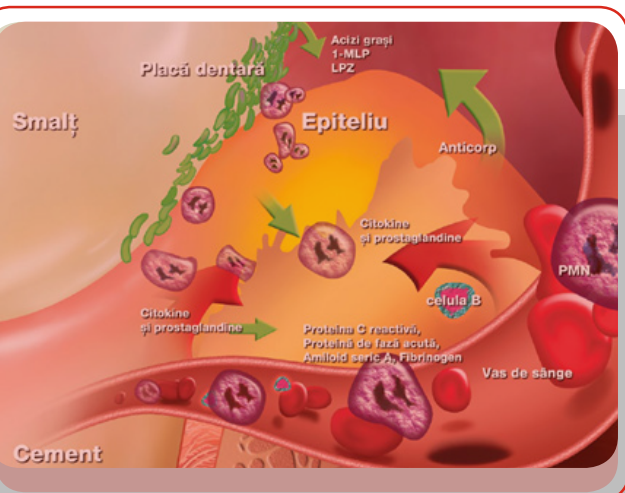


Figura 1. Numărul și diversitatea bacteriilor din placa dentară cresc răspândirea și intensitatea răspunsului inflamator. (Compendium 1994;25[7], cu acceptul sursei)

Dovezile din aceste studii și din studii ulterioare au modelat opinia actuală în ce privește, schema critică a tiparului patogenetic al bolii parodontale¹. Astfel, bacterii orale ca *Porphyromonas gingivalis* rămân agenții cauzali primari. Introducerea lor ca infecție exogenă și predominanța lor în biofilmul patogenetic declanșează o cascadă de răspunsuri ale gazdei (Figura 1). Unul dintre răspunsurile timpurii este recrutarea și migrarea leucocitelor polimorfonucleare la locul infecției.



Dacă aceste celule inflamatoare sunt capabile să înlăture patogenii și produșii lor (endotoxine lipo-polizaharidice) prin fagocitoză și mecanisme intracelulare, boala se limitează la gingivită. Dacă aceste mecanisme eșuează și dacă patogenii și/sau produșii lor penetrează țesutul gazdei, boala atinge stadiul de parodontită. Axul mono-limfocitar al gazdei este stimulat, ducând la eliberarea locală de mediatori ai inflamației, cum ar fi metabolizii acidului arahidonic și citokine. Acești mediatori ai inflamației, în schimb, provoacă modificări ale țesutului local, culminând cu formarea pungilor parodontale, pierderea atașamentului clinic și resorbție osoasă alveolară. În plus, condițiile locale secundare acestor procese inflamatorii și distructive (scăderea presiunii parțiale a oxigenului și a disponibilității fierului) continuă să susțină flora patogenică și să perpetueze, schema critică din tipar.

Studiile observaționale demonstrează că la subiecții cu semne clinice de boală parodontală crește nivelul mediatorilor serici ai inflamației, ceea ce îi plasează la risc crescut de afecțiuni cardiovasculare și complicații ale diabetului. Pacienții cu gingivită și parodontită prezintă epiteliu ulcerat sulcular și în pungi și de aceea pacienții afectați sunt expuși sistemic bacteriilor parodontale și produșilor lor via bacteriemie și endotoxinemie¹⁰. În consecință, studiile observaționale demonstrează că subiecții cu semne clinice de boală parodontală prezintă creșteri ale mediatorilor serici ai inflamației, ca proteina C reactivă și interleukina-6^{11,12}.

Acești mediatori au fost implicați în diferite moduri în modificări patologice ale vaselor de sânge¹³; pacienții cu nivel crescut de proteină C reactivă prezintă risc crescut de afecțiuni cardiovasculare, infarct miocardic și accident vascular¹⁴. Studii observaționale recente indică o asocieră constantă între boala parodontală și o sănătate generală precară. În particular, persoanele cu semne clinice de boală parodontală prezintă risc crescut de afecțiuni cardiovasculare și complicații ale diabetului^{15,16}. Studii clinice incipiente indică faptul că intervenții menite să scadă semnele locale inflamatorii ale bolii parodontale ar putea îmbunătăți din consecințele false ale bolii sistemice, ca funcția endotelială, proteina C reactivă serică și hemoglobina A1c¹⁷⁻¹⁹.

Controlul inflamației la nivelul cavității orale

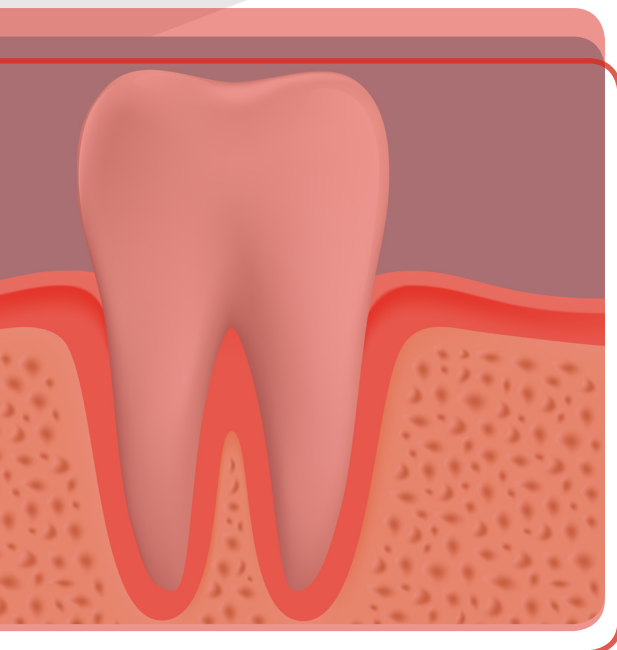
Având această înțelegere a rolului principal al răspunsului gazdei, ideea că o inhibiție specifică a schemelor de răspuns ar putea fi o strategie adjunctă pentru controlul bolii parodontale este intuitivă. De mai mult de trei decenii, investigatorii clinici au studiat efectele agenților antiinflamatori la pacienții cu boală parodontală²⁰. De exemplu, Williams, et al. au raportat într-o primă fază că pacienții parodontali tratați cu antiinflamator nesteroidian (NSAID) flurbiprofen (50mg, de două ori pe zi) au prezentat o scădere semnificativă a ratei pierderii de os alveolar la 12 și la 18 luni, în comparație cu pacienți tratați cu placebo²¹. Rapoarte clinice ulterioare după folosirea de alte NSAID (per os și topic) au arătat îmbunătățiri semnificative ale semnelor bolii parodontale^{22,23}. Un alt agent modulator al gazdei, o doză redusă de doxyciclină (LDD, 20 mg per os, de două ori pe zi), nu are efect antimicrobian, dar inhibă metaloproteinazele matriceale. Studii clinice indică faptul că pacienții parodontali cărora li s-a administrat LDD au prezentat îmbunătățiri substanțiale ale nivelului clinic al atașamentului în comparație cu pacienți comparabili cărora li s-a administrat placebo²⁴.

Dovezi ale efectelor antiinflamatoare ale triclosanului

Triclosanul este agentul antibacterian, antiinflamator din pasta de dinți Colgate® Total® (Colgate-Palmolive Company, New York, NY, USA), care este prima și singura pastă de dinți aprobată de US Food and Drug Administration, sub titulatura de Nouă Medicație pentru prevenirea plăcii dentare și a gingivitei, acceptată și de ADA (American Dental Association) pentru prevenirea cariei, pentru prevenirea și controlul plăcii dentare și a gingivitei, și pentru controlul halitozei la pacienți²⁵⁻²⁷. Triclosanul este eficient împotriva bacteriilor orale *in vitro*²⁸.

Investigații *in vitro* arată că triclosanul are efecte modulatorie directe sau efecte antiinflamatoare. Triclosanul blochează semnificativ producerea de prostaglandine și de interleukina-1 în fibroblastele gingivale umane provocate de citokine^{29,30}. Alte rezultate de laborator demonstrează că triclosanul inhibă diferite enzime ale gazdei, în cascada acidului arahidonic, inclusiv ciclooxygenaza-1 și 2,5-lipoxigenaza și 15-lipoxigenaza³¹. Un studiu recent condus de Barros și-a propus să determine dacă triclosanul ar putea avea o influență mai largă asupra mecanismelor inflamatorii la nivel genic implicate în patogeneza gingivitei și parodontitei³². Investigatorii au testat efectele triclosanului asupra expresiei genice inflamatorii (*ex vivo*) folosind eșantioane de sânge periferic de la donatori sănătoși parodontal.

Eșantioanele de sânge au fost incubate cu lipopolizaharide (LPS, 0.3mg/ml) în prezența sau în absența triclosanului (0.5mg/ml pentru 2 ore). Apoi s-au izolat leucocitele și ARN-ul total din aceste celule a fost extras și purificat. A fost efectuat profilul expresiei genice împreună cu analiza cantitativă PCR pentru a valida nivelul de mRNA în molecule specifice inflamatorii. Rezultatele au indicat că triclosanul suprimă semnificativ expresia moleculelor semnalizatoare ale receptorului Toll-like și alte molecule inflamatorii, inclusiv IL-1 și IL-6. În adăție, leucocitele expuse triclosanului prezintă o stimulare a expresiei factorilor de creștere, ca proteine morfogenice ale osului. Din acest studiu, investigatorii au concluzionat că triclosanul suprimă moleculele asociate cu recunoașterea patogenică microbială și inhibă mediatorii inflamației acute și cronice.

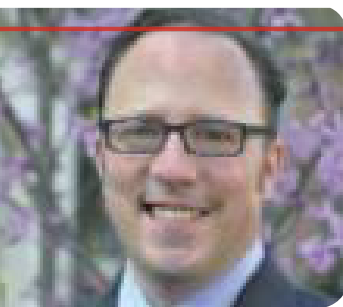


Sușținând aceste descoperiri în laborator, studiile clinice ale pastei de dinți Colgate® Total® au raportat în mod consecvent efecte antiplacă și antigingivită la pacienți. Lindhe și colaboratorii au demonstrat reduceri ale plăcii și gingivitei la subiecții care au utilizat pasta de dinți cu triclosan/copolimer/fluorură de sodiu o perioadă de peste 6 luni²⁵.

Interesant este că acești investigatori au remarcat că reducerea inflamației gingivale ca urmare a acțiunii triclosanului a fost mai mare decât cea anticipată, așa cum arată nivelul plăcii bacteriene observat la pacienți. În alt studiu pe o perioadă de 6 luni, Rosling și colaboratorii au arătat că pacienții parodontali care au folosit pasta de dinți cu triclosan/copolimer/fluorură de sodiu au prezentat mai puține punji adânci și mai puține zone cu atașamentul pierdut, în comparație cu pacienții care au folosit placebo³³. Aceste studii susțin ipoteza că pasta de dinți cu triclosan/copolimer/fluorură de sodiu reduce inflamația independent de efectele datorate biofilmului bacterian.

Rezumat și concluzii

Dovezile cumulative demonstrează faptul că boala parodontală aduce gazdei atacuri inflamatorii locale și sistemice. Aceste atacuri inflamatorii pot explica în parte asocierea între boala parodontală și sănătatea sistemică precară. Studiile de cohortă indică controlul inflamației ca a fi strategia principală pentru a preveni declanșarea și evoluția bolii parodontale. Rezultatele de laborator și studiile clinice susțin ipoteza că eficiența antigingivită a unei paste de dinți ce conține triclosan/copolimer/fluorură de sodiu poate fi legată atât de efectele sale antimicrobiene, cât și de cele antiinflamatorii.



Dr. David W. Paquette

Dr. Paquette este Profesor și Decan Asociat la Universitatea Stony Brook, Medicină Dentară.

Articol publicat în: Gingival Health Dialogue, Vol. 1, No.2, 2011

1. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996;1:821-878.
2. Offenbacher S, Farr DH, Goodson JM. Measurement of prostaglandin E in crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 1981;8:359-367.
3. Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res* 2000;79:49-57.
4. Lang NP, Adler R, Joss A, Nyman S. Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. *J Clin Periodontol* 1990;17:714-721.
5. Axelsson P, Lindhe J, Nystrom B. On the prevention of caries and periodontal disease. Results of a 15-year longitudinal study in adults. *J Clin Periodontol* 1991;18:182-189.
6. Goldhaber P. Tissue culture studies of bone as a model system for periodontal research. *J Dent Res* 1971;50:278-287.
7. Klein DC, Raisz LG. Prostaglandins: stimulation of bone resorption in tissue culture. *Endocrinology* 1970;86:1436-1440.
8. Horton JE, Raisz LG, Simmons HA, Oppenheim JJ, Mergenhagen SE. Bone resorbing activity in supernatant fluid from cultured human peripheral blood leukocytes. *Science* 1972;177:793-795.
9. Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest* 1976;34:235-249.
10. Silver JG, Martin AW, McBride BC. Experiment transient bacteremias in human subjects with varying degrees of plaque accumulation and gingival inflammation. *J Clin Periodontol* 1980;4:92-99.
11. Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Falkner KL, Dorn JP, Sempos CT. An examination of the relation between periodontal health status and cardiovascular risk factors. Serum total and HDL cholesterol, C-reactive protein, and plasma fibrinogen. *Am J Epidemiol* 2000;85:180-189.
12. Sun XJ, Meng HX, Shi D, Xu L, Zhang L, Chen ZB, Feng XH, Lu RF, Ren XY. Elevation of C-reactive protein and interleukin-6 in plasma of patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol Res* 2009;44:311-316.
13. Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *J Periodontol* 2008;79(Suppl):1544-1551.
14. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-979.
15. Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: A meta-analysis. *Am Heart J* 2007;154:830-837.
16. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, Shlossman M, Bennett PH, Genco R, Knowler WC. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:27-32.
17. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007;356:911-920.
18. D'Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res* 2005;84:269-273.
19. Simpson TC, Needleman I, Wild SH, Moles DR, Mills EJ. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD004714.
20. Reddy MS, Geurs NC, Gunsolley JC. Periodontal host modulation with antiproteinase, anti-inflammatory, and bone-sparing agents. A systematic review. *Ann Periodontol* 2003;8:12-37.
21. Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, Rolla A, Stubbs D, Teoh KW, Reddy MS, Goldhaber P. Altering the progression of human alveolar bone loss with the nonsteroidal antiinflammatory drug flurbiprofen. *J Periodontol* 1989;60:485-490.
22. Reddy MS, Palcanis KG, Barnett ML, Haigh S, Charles CH, Jeffcoat MK. Efficacy of meclofenamate sodium (Meclo-men) in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 1993;20:635-640.
23. Jeffcoat MK, Reddy MS, Haigh S, Buchanan W, Doyle MJ, Meredith MP, Nelson SL, Goodale MB, Wehmeyer KR. A comparison of topical ketorolac, systemic flurbiprofen, and placebo for the inhibition of bone loss in adult periodontitis. *J Periodontol* 1995;66:329-338.
24. Caton JG, Ciancio SG, Blieden TM, Bradshaw M, Crout RJ, Hefti AF, Massaro JM, Polson AM, Thomas J, Walker C. Treatment with subantimicrobial dose doxycycline improves the efficacy of scaling and root planing in patients with adult periodontitis. *J Periodontol* 2000;71:521-532.
25. Lindhe J, Rosling B, Socransky SS, Volpe AR. The effect of a triclosan-containing dentifrice on established plaque and gingivitis. *J Clin Periodontol* 1993;20:327-334.
26. Schiff T, Cohen S, Volpe AR, Petrone ME. Effects of two fluoride dentifrices containing triclosan and a copolymer on calculus formation. *Am J Dent* 1990;3:543-45.
27. Mann J, Vered Y, Babayof I, Sintez J, Petrone ME, Volpe AR, Stewart B, DeVizio W, McCool JJ, Proskin HM. The comparative anticaries efficacy of a dentifrice containing 0.3% triclosan and 2.0% copolymer in a 0.243% sodium fluoride/silica base and a dentifrice containing 0.243% sodium fluoride/silica base: a two-year coronal caries clinical trial on adults in Israel. *J Clin Dent* 2001;12:71-76.
28. Bradshaw DJ, Marsh PD, Watson GK, Cummins D. The effects of triclosan and zinc citrate, alone and in combination, on a community of oral bacteria grown in vitro. *J Dent Res* 1993;72:25-30.
29. Modeer T, Bengtsson A, Rölla G. Triclosan reduces prostaglandin biosynthesis in human gingival fibroblasts challenged with interleukin-1 in vitro. *J Clin Periodontol* 1996;23: 927-933.
30. Mustafa M, Wondimu B, Ibrahim M, Modeer T. Effect of triclosan on interleukin-1 beta production in human gingival fibroblasts challenged with tumor necrosis factor alpha. *Eur J Oral Sci* 1998;106:637-643.
31. Mustafa M, Wondimu B, Ibrahim M, Modeer T. Effect of triclosan on interleukin-1 beta production in human gingival fibroblasts challenged with tumor necrosis factor alpha. *Eur J Oral Sci* 1998;106:637-643.
32. Barros SP, Wirojchanasak S, Barrow DA, Panagakos FS, DeVizio W, Offenbacher S. Triclosan inhibition of acute and chronic inflammatory gene pathways. *J Clin Periodontol* 2010;37:412-418.
33. Rosling B, Wannfors B, Volpe AR, Furuichi Y, Ramberg P, Lindhe J. The use of a triclosan/copolymer dentifrice may retard the progression of periodontitis. *J Clin Periodontol* 1997;24:873-880.