

EFECTELE DOXICICLINEI ÎN DOZĂ SUBANTIMICROBIANĂ ÎN TRATAMENTUL PARODONTITEI MARGINALE CRONICE PROFUNDE

The effects of sub-antimicrobial dose Doxycycline therapy in chronic periodontitis

Asist. Univ. Dr. Roxana Ioana Constantinescu¹, Dr. Cristian Constantinescu²,
Dr. Ivan Constanța³, Prof. Dr. Horia Traian Dumitriu¹, Conf. Dr. Anca Silvia Dumitriu¹

¹Facultatea de Medicină Dentară,

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

²Spitalul Clinic „Colțea“, București

³CMI Dr. Ivan, Constanța

REZUMAT

Introducere: Înțelegerea mecanismelor de patogenitate implicate în boala parodontală ne determină să ne concentrăm eforturile terapeutice nu numai asupra factorului microbial, cât și asupra răspunsului gazdei și în special asupra metaloproteinazelor. Acestea au un rol major în distrucția țesuturilor parodontale. Doxiciclina în doză subantimicrobiană (DDS) de 20 mg de două ori pe zi inhibă MMP în exces, neavând efecte adverse.

Scop: Evaluarea efectului terapiei cu DDS timp de 6 luni asupra parametrilor clinici în cazul pacienților cu parodontită marginală cronică profundă.

Metodă: Am luat în studiu un număr de 42 pacienți cu parodontită marginală cronică profundă. La 19 pacienți am făcut detartraj și chiuretaj radicular (DCR) și am administrat Doxiciclina, iar la 23 pacienți am făcut doar DCR. Am măsurat adâncimea pungilor parodontale la momentul începerii studiului, după 3 luni și după 6 luni.

Rezultate: Din lotul căruia i-am administrat Doxiciclina, la șase luni, 32,57% dintre situsurile cu pungi parodontale peste 7 mm au o scădere de 3 mm și 10,43% dintre situsurile cu pungi parodontale de 4-6 mm au o scădere de 3 mm. În lotul martor, la 6 luni, doar 5,83% dintre situsurile cu pungi parodontale peste 7 mm au scăzut cu 3 mm și 4,58% dintre situsurile cu pungi parodontale 4-6 mm au scăzut cu 3 mm.

Cuvinte cheie: Doxiciclina în doză subantimicrobiană, parodontită marginală profundă

ABSTRACT

Background: The understanding of the pathogenesis of periodontal disease has led us to focus on bacterial infection as well as host response (matrix metalloproteinases). MMPs play an important role in the destruction of periodontal tissues. Sub-antimicrobial dose doxycycline (SDD) 20 mg bid inhibits MMPs in excess without any side effects.

The aim of this study was to evaluate the effect of SDD therapy for six months on the clinical parameters of patients with chronic periodontitis.

Material and methods: The study was conducted on 42 patients with chronic periodontitis. 19 patients were treated by scaling, root planning (SRP) and Doxycycline 20 mg bid, and 23 patients were treated only by SRP. Periodontal depth was measured at baseline, at 3 months and 6 months.

Results: At the completion of the 6 months trial, in the SDD group, 32.57% of deep pockets (≥ 7 mm at baseline) have a PD reduction ≥ 3 mm from baseline and 10.43% of moderate pockets (4-6 mm at baseline) have a PD reduction ≥ 3 mm from baseline. The SRP group have only 5.83% of deep pockets with a reduction ≥ 3 mm and 4.58% of moderate pockets with a reduction ≥ 3 mm.

Key words: Sub-antimicrobial dose Doxycycline, chronic periodontitis

Adresă de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Roxana Ioana Constantinescu, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, Str. Dionisie Lupu Nr. 37, București

e-mail: cristiroxana@gmail.com

INTRODUCERE

În cursul inflamației parodontale, PMN se acumulează în număr mare în țesutul parodontal și răspund activ și agresiv prin eliberarea unei cantități mari de MMP-8 și MMP-9 care degradează colagenul de tip 1 (cel mai abundent din ligamentul parodontal). Există o corelație între severitatea parodontitei marginale cronice profunde și nivelul MMP-8 și MMP-9 din lichidul șanțului gingival și din țesutul parodontal. (1,4,5)

Din înțelegerea patogenezei bolii parodontale se desprind trei direcții terapeutice: 1) reducerea încărcăturii microbiene prin detartraj și chiuretaj radicular și păstrarea igienei orale 2) modificarea factorilor de risc (oprirea fumatului, îmbunătățirea controlului diabetului zaharat etc.); 3) modularea răspunsului gazdei. Tratamentul antimicrobian prezintă două limite majore: este imposibilă eliminarea în totalitate a bacteriilor din pungile parodontale datorită repopulării rapide, iar tratamentul antimicrobian nu se adresează răspunsului gazdei și nu influențează direct amplitudinea reacției inflamatorii generatoare de MMP. Tratamentul antimicrobian nu are efect direct asupra activității MMP, ci indirect, prin scăderea încărcăturii microbiene se reduce cantitatea de simuli patogeni care ar genera inflamație. (2,6)

Inhibitorii farmacologici ai MMP; în 1983 Golub a stabilit că tetraciclinele au proprietatea de a chela ionii de Zn + 2 din MMP, independent de activitatea antimicrobiană. Potențialul inhibitor al doxicilinei este mai mare decât al minociclonei și tetraciclinei, iar nivelul plasmatic necesar pentru inhibiția MMP este mai mic decât pentru efectul antimicrobian (1).

Acțiunea modulatorie a doxicilinei asupra inflamației (1,3,7):

- MMP active sunt direct inhibitate prin chelarea ionilor de Zn + 2, Ca + 2;
- inhibarea activării oxidative a MMP latente;
- inhibă exprimarea unor citokine proinflamatorii (IL-1, IL-6, TNF α și PGE2);
- consumă oxigenul activ și inhibă producția de oxigen de către PMN;
- stimulează fibroblastele să producă colagen;
- reduce activitatea osteoblastelor și rezorbția osoasă;
- inhibă MMP produse de osteoblaste.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul s-a desfășurat în cadrul Disciplinei Parodontologie UMF „Carol Davila”, în perioada 2007-2010.

În studiu am inclus un număr de 42 de pacienți, 21 bărbați și 21 femei cu vârsta cuprinsă între 29 și 84 de ani, cu diagnosticul de parodontită marginală cronică profundă. Inițial am luat în studiu 47 de pacienți, însă cinci pacienți au fost excluși din studiu (patru din lotul cu doxiciclină, din cauza inconsecvenței administrării medicamentului și unul din lotul martor, din cauza neprezentării la controale). Între cele două loturi nu există diferențe statistice semnificative în ceea ce privește vârsta, sexul și fumatul.

În ceea ce privește distribuția pacienților în funcție de vârstă și sex, nu există diferențe statistice semnificative între cele două loturi.

Am împărțit pacienții în două loturi: lotul Doxiciclină: 19 pacienți cărora le-am administrat Doxiciclină în doză subantimicrobiană de 20 mg de două ori pe zi timp de șase luni, după ce am efectuat detartraj și chiuretaj radicular, și lotul martor: 23 de pacienți cărora le-am făcut doar detartraj și chiuretaj radicular. Preparatul comercial de doxiciclină este Periostat[®] și s-a administrat cu o oră înainte de masă sau cu două ore după masă.

Numărul pacienților fumători din lotul cu doxiciclină este de 3, iar în lotul martor este de 4.

Am aplicat următoarele criterii de excludere: sarcina și alăptarea, diabetul zaharat, infecții sistemice, boli hepatice și renale, necesitatea administrării antibioprofilaxiei înaintea manoperelor terapeutice de rutină, existența unui tratament cu tetracicline în ultimele trei luni, alergii la tetracicline, necesitatea administrării unui antibiotic pentru mai mult de două săptămâni în timpul tratamentului cu Doxiciclină, folosirea contraceptivelor orale.

După întrunirea criteriilor de eligibilitate pentru studiu, am stabilit aleator din care grup să facă parte pacientul.

Am măsurat adâncimea pungilor parodontale (PD) în șase puncte per dinte, indicii de placă, tartru și sângerare, apoi se practică detartraj și chiuretaj radicular până când suprafețele radiculare devin netede. Apoi am irigat pungea parodontală cu soluție de gluconat de clorhexidină 0,12%.

În funcție de adâncimea pungii parodontale la momentul începerii studiului, situsurile au fost stratificate în funcție de severitate: 0-3 mm – normal, 4-6 mm – moderat, ≥ 7 mm – sever.

Am efectuat măsurătorile inițial, la 3 luni și respectiv la 6 luni de la începerea studiului.

REZULTATE

Am analizat 3.192 de situsuri din lotul în care s-a administrat Doxiciclină și 3.864 de situsuri din lotul martor (Tabelul 1).

TABELUL 1. Repartiția situsurilor în funcție de adâncimea pungilor parodontale în momentul începerii studiului

	Lotul Doxiciclină număr/procent	Lotul martor număr/procent
Pungi parodontale cu adâncimea inițială 0-3 mm	2.418 75,75%	2.899 75,02%
Pungi parodontale cu adâncimea inițială 4-6 mm	642 20,11%	828 21,42%
Pungi parodontale cu adâncimea inițială peste 7 mm	132 4,13%	137 3,54%
Total	3.192 100%	3.864 100%

La momentul începerii studiului, între cele două loturi nu au fost diferențe semnificative statistic în ceea ce privește adâncimile pungilor parodontale.

Am aplicat testul Student bilateral pentru dispersii egale, respectiv inegale. Acest test demonstrează pentru o reprezentativitate de peste 95% la o valoare critică (p -value < 0,001) că cele două loturi sunt semnificativ diferite după trei și șase luni.

Am calculat cu cât a variat adâncimea pungii parodontale (media, mediana și deviația standard) pentru fiecare subgrupă (0-3 mm, 4-6 mm și peste 7 mm) din fiecare lot la 3 și respectiv la 6 luni. (Tabelul 2 și 3). Rezultatele obținute la 3 luni sunt următoarele: subgrupa 4-6 mm are o reducere medie a adâncimii pungii parodontale (PD) de 0,93 mm în lotul cu Doxiciclină și de 0,83 mm în lotul martor. Subgrupa peste 7 mm are o reducere medie a PD de 1,37 mm în lotul cu Doxiciclină și de 0,98 în lotul martor.

TABELUL 2. Diferența dintre adâncimea pungilor parodontale (PD) la trei luni și momentul începerii studiului

	Lotul cu Doxiciclină				Lotul martor			
	Media	Mediana	Deviația standard	Eroarea standard	Media	Mediana	Deviația standard	Eroarea standard
Subgrupa cu PD inițial 0-3 mm	-0,12	0	0,34	0,01	-0,07	0	0,26	0
Subgrupa cu PD inițial 4-6 mm	-0,93	-1	0,41	0,02	-0,83	-1	0,46	0,02
Subgrupa cu PD inițial peste 7 mm	-1,37	-1	0,54	0,05	-0,98	-1	0,39	0,03

TABELUL 3. Diferența dintre adâncimea pungilor parodontale (PD) la șase luni și momentul începerii studiului

	Lotul cu Doxiciclină la 6 luni				Lotul martor la 6 luni			
	Media	Mediana	Deviația standard	Eroarea standard	Media	Mediana	Deviația standard	Eroarea standard
Subgrupa cu PD inițial 0-3 mm	-0,15	0	0,56	0,01	-0,1	0	0,31	0,01
Subgrupa cu PD inițial 4-6 mm	-1,37	-1	0,68	0,03	-1,21	-1	0,64	0,02
Subgrupa cu PD inițial peste 7 mm	-2,64	-3	0,76	0,07	-1,67	-2	0,82	0,07

La 6 luni rezultatele sunt următoarele: subgrupa 4-6 mm are o reducere medie a PD de 1,37 mm în lotul cu Doxiciclină și de 1,21 mm în lotul martor. Subgrupa peste 7 mm are o reducere medie a PD de 2,64 mm în lotul cu Doxiciclină și de 1,67 în lotul martor.

Am calculat procentul de situsuri din fiecare subgrupă, care au o variație a adâncimii pungii parodontale de 2 mm și, respectiv, de 3 mm (Tabelul 4).

TABELUL 4. Numărul de pungii parodontale (exprimate procentual) din fiecare subgrupă (0-3 mm, 4-6 mm și peste 7 mm) și din fiecare lot, care au avut o reducere de 2 mm și, respectiv, de 3 mm, la 3 luni și la 6 luni de la începerea studiului

		Lotul cu Doxiciclină		Lotul Martor	
		Reducere de 2 mm	Reducere de 3 mm	Reducere de 2 mm	Reducere de 3 mm
Grup PD 0-3 mm	3 luni	0%	0%	0%	0%
	6 luni	0,53%	0,24%	0,31%	0%
Grup PD 4-6 mm	3 luni	23,36%	8,56%	13,52%	6,88%
	6 luni	30,68%	10,43%	12,43%	4,58%
Grup PD peste 7 mm	3 luni	37,18%	25,75%	18,97%	8,02%
	6 luni	43,18%	32,57%	10,21%	5,83%

Pentru subgrupa 0-3 mm din ambele loturi nu s-au înregistrat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește variația adâncimii pungilor parodontale la 3 și 6 luni.

În cadrul lotului căruia i-am administrat doxiciclina, pungile adânci (peste 7 mm) au un potențial mai mare de reducere a adâncimii pungilor parodontale, comparativ cu subgrupa 4-6 mm.

În subgrupele cu adâncimea pungii parodontale peste 7 mm am înregistrat procentul cel mai mare de situsuri a căror variație a adâncimii pungii parodontale a fost de 3 mm la 6 luni (32,57% în lotul cu doxiciclină, 5,83% în lotul martor) și respectiv de 2 mm la 6 luni (43,18% în lotul cu doxiciclină, 10,21% în lotul martor) (Tabelul 4). Lotul cu doxiciclină are un procent mai mare de situsuri la care a scăzut adâncimea pungii parodontale cu 3 mm și respectiv cu 2 mm.

După administrarea doxiciclinei timp de 6 luni, am obținut rezultate mai bune atât pentru subgrupa 4-6 mm, cât pentru subgrupa peste 7 mm, comparativ cu administrarea doar timp de 3 luni.

În ambele loturi, numărul de situsuri care au o variație a adâncimii pungilor parodontale de 3 mm este mai mic decât numărul de situsuri care au o variație a adâncimii pungilor parodontale de 2 mm, atât în subgrupa 4-6 mm, cât și în subgrupa peste 7 mm.

Diferența între lotul martor și lotul terapeutic pentru subgrupa 0-3 mm este nesemnificativă.

În cadrul lotului cu Doxiciclină, la 6 luni, procentul de situsuri care înregistrează o scădere a adâncimii pungii parodontale de 2 mm și respectiv de 3 mm este mai mare decât la 3 luni, ceea ce semnifică o creștere a eficienței tratamentului odată cu mărirea duratei de administrare.

În cadrul lotului martor, atât pentru subgrupa 4-6 mm, cât și pentru subgrupa peste 7 mm, la 6 luni, numărul de situsuri cu evoluție favorabilă a căror variație a adâncimii pungii parodontale este de 2 mm și respectiv de 3 mm, este mai mic decât la 3 luni, ceea ce arată o agravare a bolii.

Comparând subgrupele cu adâncimea pungilor parodontale de 4-6 mm și peste 7 mm din ambele loturi, constat că doxiciclina a avut efect benefic în scăderea adâncimii pungilor parodontale.

Din lotul căruia i-am administrat doxiciclină, 32,57% dintre situsurile cu punge parodontale peste 7 mm au o scădere de 3 mm și 10,43% dintre situsurile cu punge parodontale 4-6 mm au o scădere de 3 mm la 6 luni (Tabelul 4).

Din punct de vedere economic, trebuie abordată problema balanței între costurile tratamentului pe termen lung cu doxiciclină și scăderea nevoii de tratament chirurgical.

CONCLUZII

Acest studiu indică faptul că detartrajul și chiu-retajul radicular împreună cu tratamentul cu doxiciclină în doză subantimicrobiană timp de șase luni îmbunătățește evoluția bolii parodontale prin scăderea adâncimii pungilor parodontale.

BIBLIOGRAFIE

1. Preshaw P.M. – Host response modulation în periodontics, *Periodontology* 2000, 2008; vol, 48, 92-110.
2. Zahavi, Thomas, Gatton – Subantimicrobial Dose Doxycycline-Host Modulation în the treatment of Periodontitis, *Oral Health* 2005; oct. 95.10,36-46.
3. Dumitriu H.T. – Parodontologie, ed. 5. București: Ed. Viața Medicală Românească, 2009.
4. Timo Sorsa, Taina Tervahartiala, Jussi Leppilanti – Collagenase-2 (MMP-8) as a point-of-care biomarker în periodontitis and cardiovascular diseases. Therapeutic response to non-antimicrobial properties of tetracyclines, *Pharmacological Research*, 2011; Volume 63, Issue 2, February, Pages 108-113.
5. Mäntylä P., M. Stenman M., Kinane D. – Monitoring periodontal disease status în smokers and nonsmokers using a gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8-specific chair-side test, *Journal of Periodontal Research*, 2006; December, Volume 41, Issue 6, pages 503–512.
6. Tüter G., Serdar M., Kurtiş B. – Effects of scaling and root planing and subantimicrobial dose doxycycline on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinase-8, -13 and serum levels of HsCRP în patients with chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2010; Aug; 81(8):1132-9.
7. Keith L. Kirkwood, Joni A. Cirelli, Jill E. Rogers – Novel host response therapeutic approaches to treat periodontal diseases *Periodontology* 2000, 2007; Volume 43, Issue 1, February, pages 294-315.