

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“VICTOR BABEȘ” DIN TIMISOARA

FACULTATEA DE MEDICINĂ DENTARĂ

Departamentul III

KARDARAS GEORGIOS



TEZĂ DE DOCTORAT

**ANTIMICROBIENE „LOW-COST” UTILIZATE CA ADJUVANȚI ÎN
PASUL 2 AL TERAPIEI PARODONTALE PENTRU PACIENȚII CU
PARODONTITĂ ÎN STADIUL III-IV: EVALUAREA SIGURANȚEI,
PROTOCOALELOR DE TRATAMENT ȘI EFICIENȚA
ÎNDEPĂRTĂRII BIOFILMULUI**

R E Z U M A T

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. STRATUL ȘTEFAN-IOAN

Timișoara

2024

R E Z U M A T

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

LISTA ABREVIERILOR ȘI SIMBOLURILOR

LISTA FIGURILOR

LISTA TABELOR

DEDICAȚIE

MULȚUMIRI

INTRODUCERE

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL 1. BOALA PARODONTALĂ ȘI PROVOCĂRILE LEGATE DE COSTURI

CAPITOLUL 2. BACTERIILE ȘI VIRUSURILE CHEIE ÎN BOALA PARODONTALĂ

2.1. INTRODUCERE

2.2. BACTERIILE CHEIE ÎN BOALA PARODONTALĂ

2.3. BACTERIILE CHEIE ȘI IMUNITATEA PARODONTALĂ

2.4. ROLUL VIRUSURILOR ÎN BOALA PARODONTALĂ

2.5. CONCLUZII ȘI PERSPECTIVE CLINICE

CAPITOLUL 3. CONCEPTE ACTUALE DE TRATAMENT PARODONTAL

3.1. SECVENȚA DE TRATAMENT PENTRU STADIILE I-III DE PARODONTITĂ DE PARODONTITĂ CONFORM GHIDULUI CLINIC DE PRACTICĂ DE NIVEL S3 AL EFP

3.2. SECVENȚA DE TRATAMENT PENTRU PARODONTITA DESTADIUL IV DE CONFORM GHIDULUI CLINIC DE PRACTICĂ DE NIVEL S3 AL EFP

3.3. METODOLOGII COMPLEXE PENTRU TERAPIA ANTIMICROBIANĂ PARODONTALĂ

3.4. EVOLUȚIA PROTOCOALELOR BAZATE PE ADJUVANTE ANTIMICROBIENE CU COST REDUS (PROTOCOALELE SLOTS, JORGENSEN ET AL. – 2002-2020): O TRECERE ÎN REVISTĂ

3.5. AUTO-ÎNGRIJIREA PACIENȚILOR CU BOALĂ PARODONTALĂ – ÎN CĂUTAREA EFICIENȚEI COSTURILOR

PARTEA SPECIALĂ

CAPITOLUL 1. EVALUAREA IN-VITRO A SIGURANȚEI HIPOCOLORITULUI DE SODIU (NaOCI) CA PARTE A PROTOCOALELOR DE TERAPIE ȘI MENTENANȚĂ LA PACIENȚII CU PARODONTITĂ STADIUL III-IV

- 1.1. INTRODUCERE
- 1.2. MATERIALE ȘI METODE
- 1.3. ANALIZĂ STATISTICĂ
- 1.4. REZULTATE
- 1.5. DISCUȚII
- 1.6. CONCLUZII

CAPITOLUL 2. UN PROTOCOL CU COST REDUS FOLOSIND ACȚIUNEA ADJUVANTĂ A IRIGAȚIILOR CU POVIDONĂ-IOD ȘI SOLUȚIE DE CLĂTIRE CU HIPOCOLORIT DE SODIU ÎN PASUL 2 AL TERAPIEI PARODONTALE PENTRU PACIENȚII CU PARODONTITĂ STADIUL III-IV: UN STUDIU CONTROLAT RANDOMIZAT ORB SIMPLU

- 2.1. INTRODUCERE
- 2.2. MATERIALE ȘI METODE
- 2.3. MĂSURĂTORI CLINICE
- 2.4. EȘANTIONARE MICROBIOLOGICĂ
- 2.5. COLECTAREA DATELOR CENTRATE PE PACIENT
- 2.6. RANDOMIZARE
- 2.7. TRATAMENTUL PARODONTAL
- 2.8. ANALIZĂ STATISTICĂ
- 2.9. REZULTATE
- 2.10. DISCUȚII
- 2.11. CONCLUZII

CAPITOLUL 3. EVALUAREA REDUCERII SUPRAFEȚEI ACOPERITE DE PLACA DENTARĂ PE AMBELE ARCADE DENTARE FOLOSIND UN SCANER INTRAORAL 3D DUPĂ CLĂTIRE CU 0.2% HIPOCOLORIT DE SODIU CA PARTE A PROTOCOLULUI MODIFICAT DE TERAPIE GHIDATĂ A BIOFILMULUI®. UN STUDIU PILOT LONGITUDINAL

- 3.1. INTRODUCERE
- 3.2. MATERIALE ȘI METODE
- 3.3. POPULAȚIA STUDIULUI
- 3.4. PROCEDURI CLINICE
- 3.7. REZULTATE
- 3.8. DISCUȚII
- 3.9. CONCLUZII

CAPITOLUL 4. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

BIBLIOGRAFIE

ARTICOLE PUBLISHATE *IN EXTENSO*

INTRODUCERE

Parodontita este o boală inflamatorie răspândită și multifactorială, caracterizată prin distrugerea progresivă a structurilor de susținere a dinților, care netratată, poate adesea duce la pierderea acestora(1). Boala parodontală implică interacțiuni complexe între herpesvirusurile active, agenți patogeni bacterieni specifici și răspunsuri imune distructive. Terapia parodontală tradițională, care implică în principal debridarea mecanică, se dovedește adesea insuficientă în gestionarea stadiilor avansate ale bolii. Parodontita rămâne o problemă de sănătate globală semnificativă, în special la populațiile cu venituri mici, unde boala este prevalentă și adesea netratată. Acest lucru subliniază necesitatea urgentă de tratamente antimicrobiene adjuvante eficiente, care să fie atât accesibile, cât și eficiente în aceste medii cu resurse limitate. Ghidurile Federației Europene de Parodontologie (EFP) subliniază că gestionarea stadiilor I-III de parodontită implică controlul eficient al biofilmului și utilizarea judicioasă a antimicrobienuelor adjuvante, dar multe dintre mijloacele adjuvante recomandate implică costuri suplimentare. Echipa de cercetare a lui Slots & Jorgensen a abordat aceste preocupări în perioada 2002-2020, oferind dovezi care susțin soluții cu cost redus ce mențin standardele ridicate de îngrijire parodontală.

Direcția de cercetare a Clinicii universitare de Parodontologie din Timișoara se remarcă printr-un angajament puternic în avansarea protocoalelor de tratament și a metodelor de diagnostic pentru bolile parodontale și peri-implantare. Acest departament a explorat continuu terapii inovatoare și eficiente din punct de vedere al costurilor, așa cum este evidențiat de o serie de studii riguroase menite să îmbunătățească tratamentele tradiționale pentru parodontită severă și mucozita peri-implantară.

Teza de doctorat își propune să contribuie cu rezultate din cercetări fundamentale și clinice în sprijinul utilizării antimicrobienuelor adjuvante accesibile și eficiente pentru pasul 2 al terapiei parodontale, pentru a optimiza în continuare protocoalele existente, dar care nu au fost aplicate până acum în studii clinice. Motivația generală a cercetării noastre provine din necesitatea critică de a dezvolta tratamente parodontale accesibile și eficiente, în special pentru populațiile cu venituri mici/defavorizate, unde boala parodontală este prevalentă și adesea tratată necorespunzător. Studiile anterioare au evidențiat utilizarea hipocloritului de sodiu (NaOCl), bine cunoscut pentru proprietățile sale antimicrobiene puternice, activitatea cu spectru larg și costul redus, făcându-l un candidat viabil pentru utilizarea adjuvantă în tratamentul parodontal. Deoarece auto-îngrijirea pacienților rămâne o parte critică în menținerea sănătății parodontale, clătirea orală cu NaOCl în concentrații de 0,10-0,25% a fost

recomandată ca un adjuvant valoros la tratamentele convenționale anti-placă, anti-gingivită și la auto-îngrijirea parodontală la domiciliu, evaluarea siguranței *in vitro* a hipocloritului de sodiu a fost de interes în contextul cercetării noastre.

O a doua cercetare inclusă în partea specială este un studiu clinic randomizat orb simplu care compară eficacitatea clinică și microbiologică a unui protocol complex cu cost redus, care integrează antivirale, antimicrobieni locali puternici cu cost redus, iod-povidonă (PVP-I) și NaOCl și antibiotice sistemice, pentru a îmbunătăți rezultatele clinice ale instrumentării subgingivale în pasul 2 al terapiei parodontale. Deși recomandat de Slots și colaboratorii săi în diverse versiuni de-a lungul anilor, acest protocol complex și foarte eficient cu cost redus nu a fost testat până acum într-un studiu clinic controlat. Mecanismul actual de acțiune și eficacitatea substanțelor de perturbare și îndepărtare a biofilmului, utilizate în prezent pe scară largă în terapia parodontală sub diverse formulări comerciale, sunt bine cunoscute. În ciuda utilizării sale îndelungate în terapia endodontică, datele din cercetări clinice asupra eficacității NaOCl sunt încă insuficiente. Pentru a aborda acest decalaj, a fost conceput un studiu pilot longitudinal, având ca scop evaluarea proprietăților de disrupere a biofilmului ale unei soluții de NaOCl de 0,2% prin utilizarea scanării 3D și a agenților revelatori de placă la pacienții supuși protocolului Terapiei Ghidate a Biofilmului® (GBT).

Obiectivele științifice ale cercetării doctorale au fost să evalueze siguranța *in vitro* a soluțiilor de clătire la domiciliu cu NaOCl la concentrații $\geq 0,5\%$ (sub limitele toleranței pacienților), să compare eficacitatea clinică și microbiologică a unui protocol cu cost redus folosind iod-povidonă, hipoclorit de sodiu, antivirale și antibiotice cu clorhexidină în pasul 2 al terapiei parodontale la pacienții cu parodontită stadiul IV și să investigheze efectul reductiv al soluției de clătire cu NaOCl de 0,2% asupra suprafețelor acoperite de placă într-un studiu pilot longitudinal.

Teza începe cu o introducere care subliniază semnificația cercetării privind boala parodontală și provocările legate de costurile acesteia. Partea generală cuprinde trei capitole: primul abordează povara financiară a bolii parodontale, al doilea explorează bacteriile și virusurile esențiale implicate în boala parodontală, iar al treilea revizuieste conceptele și metodologiile actuale de tratament parodontal. În primul capitol al părții generale, accentul este pus pe înțelegerea bolii parodontale și a poverii financiare asociate cu tratamentul acesteia. Această secțiune conturează prevalența bolii parodontale și provocările economice pe care le prezintă atât pentru pacienți, cât și pentru sistemele de sănătate. Al doilea capitol descrie rolul crucial al unor bacterii și virusi specifici în dezvoltarea și progresia bolii parodontale și include următoarele secțiuni: identificarea și importanța bacteriilor- cheie care

contribuie la boala parodontală, explorând interacțiunile lor și impactul asupra sănătății orale; influența bacteriilor cheie asupra răspunsului imun în boala parodontală și mecanismele prin care acestea modifică imunitatea gazdei și contribuie la patologia bolii; rolul virusurilor în boala parodontală, inclusiv modul în care aceștia interacționează cu bacteriile și gazda, agravând boala parodontală. Capitolul se încheie cu un rezumat al constatărilor referitoare la bacteriile și virusii cheie, oferind perspective clinice și potențiale implicații pentru strategiile de tratament. Al treilea capitol conturează secvența recomandată de tratament pentru stadiile I-IV ale parodontitei, bazată pe ghidurile EFP (European Federation of Periodontology) S3; explorează metodologii avansate în terapia antimicrobiană pentru boala parodontală, subliniind complexitățile și inovațiile în abordările de tratament, revizuieste evoluția protocoalelor antimicrobiene cost-eficiente. Secțiunea finală se concentrează pe strategiile de autoîngrijire pentru pacienți, subliniind importanța abordărilor cost-eficiente în îngrijirea și gestionarea continuă a bolii parodontale.

Partea specială începe cu o evaluare *in vitro* a siguranței NaOCl la concentrații considerate sigure pentru pacienții cu parodontită stadiile III-IV, utilizând modele 2D și 3D pentru a evalua citotoxicitatea NaOCl asupra keratinocitelor umane de piele (HaCaT) și a fibroblastelor gingivale umane (HGF). A doua parte a cercetării este un studiu clinic randomizat orb simplu, care compară eficacitatea clinică și microbiologică a unui protocol cu cost redus, folosind NaOCl, iod-povidonă, antibiotice și antivirale ca adjuvanți la terapia non-chirurgicală pentru pacienții cu parodontită stadiul IV, comparativ cu utilizarea standard a clorhexidinei. A treia parte a cercetării este un studiu pilot longitudinal, conceput pentru a evalua reducerea suprafeței acoperite de placa dentară pe întreaga arcadă dentară, folosind un scanner intraoral 3D după clătirea cu hipoclorit de sodiu 0.2%. Lucrarea se încheie cu un rezumat al constatărilor, contribuțiile personale și bibliografia.

Rezultatele principale și concluziile cercetării doctorale sunt următoarele:

a. pentru studiul fundamental, o evaluare *in silico* a stabilit că NaOCl nu prezintă toxicitate mutagenică, tumorigenică, iritantă și de reproducere și are proprietăți acceptabile similare unui medicament. Experimentul *in vitro* a utilizat modele 2D și 3D pentru a evalua citotoxicitatea NaOCl asupra keratinocitelor umane de origine dermală (HaCaT) și a fibroblastelor gingivale umane (HGF). Celulele HaCaT și HGF au fost expuse la NaOCl la concentrații variind de la 0.05% la 0.5% pentru 10, 30 și 60 de secunde. Cel mai semnificativ efect citotoxic a fost observat la celulele HaCaT după 60 de secunde la 0.5%. Cu toate acestea, într-un model de epidermă umană reconstruită 3D (EpiDerm), NaOCl la 0.05% și 0.25% nu a prezentat potențial iritativ.

b. în studiul clinic, 45 de pacienți cu parodontită stadiul IV au fost repartizați aleatoriu fie într-un grup de control (instrumentare subgingivală cu clorhexidină), fie într-un grup de test (instrumentare subgingivală cu povidonă-iod, soluție de clătire cu NaOCl, antibiotice și antivirale). Evaluările clinice și microbiologice au fost efectuate la începutul studiului și după 3 luni. Grupul de test a prezentat reduceri semnificative în detectarea agenților patogeni parodontali cheie, inclusiv *Porphyromonas gingivalis* ($p = 0.021$), *Tannerella forsythia* și *Treponema denticola* ($p < 0.0001$). De asemenea, grupul de test a înregistrat îmbunătățiri semnificative în adâncimi de sondaj ($p = 0.0005$) și sângerarea la sondaj ($p < 0.0001$), deși modificările în pierderea de atașament clinic și scorul total al plăcii nu au fost semnificative din punct de vedere statistic. Protocolul propus a demonstrat beneficii clinice și microbiologice substanțiale comparativ cu recomandările antimicrobiene actuale.

c. pentru studiul pilot longitudinal, au fost implicați 8 subiecți, cu vârste între 26-70 de ani. Procedurile clinice au inclus implementarea protocolului Terapiei Ghidate a Biofilmului® (GBT), suplimentată cu clătiri cu soluții de NaOCl 0.2% timp de 30 de secunde, urmate de scanări 3D ale arcadei dentare utilizând scannerul intraoral Medit i700. Studiul a constatat reduceri semnificative ale suprafețelor acoperite de placă după clătirea cu NaOCl 0.2%. Suprafața medie colorată pentru arcada superioară a scăzut cu 39.651%, iar pentru arcada inferioară cu 38.26%. În general, suprafața medie colorată a întregii guri a scăzut cu 38.955%. Analiza statistică a arătat că reducerile procentuale medii pentru ambele arcade au fost semnificativ mai mari decât pragul semnificativ clinic de 15% ($p = 0.003$ pentru arcada superioară, $p = 0.027$ pentru arcada inferioară). Aceste constatări sugerează că NaOCl 0.2% este un disruptor eficient al biofilmului atunci când este integrat în protocoalele de terapie parodontală.

CONTRIBUȚII PERSONALE ȘI ELEMENTE DE ORIGINALITATE ALE CERCETĂRII DOCTORALE

Această cercetare doctorală a adus mai multe contribuții originale în domeniul terapiei parodontale. În primul rând, a furnizat date valoroase privind citotoxicitatea și siguranța hipocloritului de sodiu (NaOCl), confirmând aplicarea sa sigură la concentrații mai mici (0,2%) ca tratament adjuvant în terapia parodontală. Aceste descoperiri reprezintă primele rezultate *in vitro care* abordează efectele potențiale de iritație ale NaOCl în epidermă reconstruită 3D.

În plus, cercetarea a testat un protocol clinic complex și cu cost redus pentru terapia parodontală. Acest protocol a implicat utilizarea de antimicrobieni puternici și cu cost redus pentru irigație și clătire la domiciliu, combinate cu antibiotice și antivirale sistemice ca adjuvanți

la instrumentarea subgingivală în al doilea pas al terapiei parodontale și a furnizat date centrate pe pacient privind toleranța și acceptabilitatea soluțiilor de clătire cu NaOCl 0,2%.

Mai mult, această cercetare a fost prima care a utilizat analiza planimetrică 3D pentru a măsura reducerea plăcii pe întreaga cavitate bucală după utilizarea unei soluții de clătire cu NaOCl 0,2% ca parte a unui protocol modificat de Terapie Ghidate a Biofilmului (GBT). Spre deosebire de studiile anterioare care se concentrează pe experimente *in vitro*, acest studiu și-a aplicat descoperirile într-un cadru clinic pe subiecți umani, oferind dovezi solide ale eficacității NaOCl în reducerea biofilmului pe arcade dentare complete. În concluzie, cercetarea doctorală și-a atins pe deplin obiectivele științifice, aducând contribuții originale semnificative în domeniul terapiei parodontale.