

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFACVEST
CURSO DE ODONTOLOGIA
THALLES YURGEN BALDUINO

**O USO DA QUITOSANA COMO BIOMATERIAL NO
TRATAMENTO DA PERIODONTITE**

**LAGES
2019**

THALLES YURGEN BALDUINO

**O USO DA QUITOSANA COMO BIOMATERIAL NO TRATAMENTO DA
PERIODONTITE**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro Universitário UNIFACVEST como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof^o. Dr. Carlos Renan de Ré Silveira

Coorientadora: Prof^a. ME. Carla Cioato Piardi

**LAGES
2019**

THALLES YURGEN BALDUINO

**O USO DA QUITOSANA COMO BIOMATERIAL NO TRATAMENTO DA
PERIODONTITE**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro Universitário UNIFACVEST como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Renan Carlos de Ré Silveira

Coorientadora: Prof^ª. ME. Carla Cioato Piardi

Lages, SC ____/____ - 2019. Nota _____

Coordenador do curso de odontologia Lessandro Marchry

**LAGES
2019**

Dedico este trabalho a Deus por nortear minha vida.

Aos meus pais e irmão pelo exemplo, incentivo, amor e carinho.

To indo.

Fiz coisas certas que deram errado

Fiz coisas erradas que deram certo

Fiz bem feito, ficou incompleto

Fiz mau feito, ficou perfeito

Fiz o que deu, faltou

Fiz o que não deu, sobrou

Fiz de conta que não gostei, foi bom

Fiz de conta que gostei, foi ruim.

Fiz e farei enquanto viver, resultado, só depois
vou saber.

O USO DA QUITOSANA COMO BIOMATERIAL NO TRATAMENTO DA PERIODONTITE

Thalles Yurgen Balduino¹
Renan Carlos de Ré Silveira²
Carla Cioato Piardi³

RESUMO

A periodontite é uma infecção, decorrente de processos inflamatórios localizados no periodonto de sustentação. Na impossibilidade de erradicar completamente os microorganismos da cavidade oral, a busca por novos materiais eficazes, na prevenção de patologias orais, tem sido motivada. A quitosana, tem chamado a atenção, devido as suas características como a biocompatibilidade, ação anti-inflamatória e cicatrizante. Neste contexto, o objetivo deste estudo foi revisar a literatura existente sobre a utilização da quitosana como biomaterial e avaliar a sua capacidade em auxiliar no tratamento de doença periodontal. O estudo constituiu de uma revisão integrativa da literatura, o qual resultou em 270 estudos que abordaram o uso da quitosana na área odontológica, datados entre 1980 a 2019, na língua inglesa, língua portuguesa (Brasil) e língua espanhola. Após aplicados os critérios de inclusão e de exclusão e remoção das duplicatas, apenas 10 estudos permaneceram, destes 3 eram ensaios clínicos em humanos, 1 era ensaio clínico em animais, 5 eram estudos *in vitro* e 1 era revisão de literatura. Na tentativa de minimizar os efeitos sistêmicos da terapia antimicrobiana, pesquisas tendem a verificar a aplicações oro-dentárias que abram novos caminhos para o tratamento eficaz dos periodontites. Apesar das limitações encontradas nos estudos incluídos nesta revisão, os resultados de uso da quitosana parecem ser promissores.

Palavra-chave: quitosana, cavidade oral, biofilme, periodontite, administração periodontal de medicamentos

¹ Acadêmico do Curso de Odontologia, 10ª fase, Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso, do Centro Universitário UNIFACVEST.

² Cirurgião- Dentista, Doutor em Dentística, Orientador e Professor da Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso, do Centro Universitário UNIFACVEST

³ Cirurgiã- Dentista, Mestre em em Periodontia, Coorientadora e Professora do Curso de Odontologia, do Centro Universitário UNIFACVEST

THE USE OF CHITOSAN AS A BIOMATERIAL IN THE TREATMENT OF PERIODONTITIS

TY Balduino¹
CC Piardi²
RC de Ré Silveira³

ABSTRACT

Periodontitis is an infection resulting from inflammatory processes located in the periodontium. Since completely eradicating the microorganisms from the oral cavity is not possible, efforts have been made to develop new materials for the prevention of oral diseases. Chitosan has drawn attention due to its anti-inflammatory, biocompatible and healing properties. Thus, the aim of this study was to review the existing literature regarding the use of chitosan as a biomaterial as well as its use in association with conventional treatment of periodontal treatment. The study consisted of an integrative literature review that resulted in 270 studies that addressed the use of chitosan in the dental area, published between 1980 and 2019, in English, Portuguese (Brazil) and Spanish. After applying the inclusion and exclusion criteria along with the removal of duplicated studies, 10 studies remained. Three of them were clinical trials in humans, 1 clinical trial in animals, 5 were *in vitro* studies and 1 was a literature review. In an attempt to minimize the systemic effects of antimicrobial therapy, researchers can look at oral applications that open new avenues for effective treatment of periodontitis. Among the various prospective approaches, chitosan-based systems have been reported to be effective, thanks to these polymers synergistic action combating and optimally reversing the periodontal disease.

Keywords: chitosan, oral cavity, biofilm periodontitis, periodontal drug administration

¹Thalles Yurgen Balduino, Graduate Student, School of Dentistry, Facvest University Center

²Carla Cioato Piardi, DDS, MS, Professor, Periodontology, Facvest University Center

³Renan Carlos de Re Silveira, DDS, MS, PhD, Professor, Operative Dentistry, Facvest University Center

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. MATERIAIS E MÉTODOS	12
2.1 TIPO DO ESTUDO	12
2.2 FONTE DE DADOS	12
3. RESULTADOS	13
4. DISCUSSÃO.....	14
5. CONCLUSÃO	16
REFERÊNCIAS	18
ANEXO A – TABELA 1	22
ANEXO B – TABELA 2	24
ANEXO C – TABELA 3	25
ANEXO D – RELATO BIBLIOGRÁFICO	26

1. INTRODUÇÃO

A cavidade oral é um dos locais com maior complexo microbiano do corpo humano. Estima-se que cerca de 500 a 700 espécies diferentes de micro-organismos são capazes de colonizar a cavidade bucal, e que cada indivíduo pode alojar 150 ou mais espécies diferentes (Lindhe *et al.*; 2010; Takahashi, 2005). Em princípio, os micro-organismos benéficos e patogênicos vivem em equilíbrio entre si e com o hospedeiro. Devido às características peculiares da cavidade bucal, os micro-organismos colonizam a superfície dos dentes, onde formam um agregado heterogêneo conhecido como “biofilme”. Uma vez estabelecido o biofilme supragengival, todo o indivíduo que mantiver este acúmulo bacteriano além da sua capacidade de equilíbrio (relação hospedeiro e biofilme) irá desenvolver gengivite. Por isso ela é tida como uma resposta universal à presença de biofilme. Sabe-se que o rompimento deste equilíbrio geralmente ocorre entre 3 e 21 dias. Havendo um quadro de gengivite instalada, oportuniza-se a formação de biofilme subgengival (Sutherland, 2001). Este rico ecossistema microbiano, dotado de uma complexa estrutura e de grande dinamismo, favorecido pelas estruturas orais, facilita a obtenção de nutrientes e a manutenção das condições físico-químicas como concentração do íon hidrogênio (pH), o potencial de oxirredução (Eh) e enzimas proteolíticas. Assim, o desempenho dos mecanismos de defesa do hospedeiro é afetado. Isto propicia a sobrevivência bacteriana, uma vez que estas bactérias se mantêm relativamente estáveis, sobrevivendo a alterações frequentes do meio, mas quando ocorre alterações na sua ecologia, levando à predominância de uma ou mais estirpes, podem induzir o aparecimento de doenças orais. (AGNELLI, 2011; LINDHE, *et al.*; 2010).

A periodontite é uma doença crônica grave, listada em 2010, entre a quinta e sexta condição mais prevalente do mundo, afetando 743 milhões de pessoas (Kassebaum *et al.*; 2014), e a segunda maior causa de perda dentária em adultos no Brasil (SB Brasil, 2010). Dados de um levantamento epidemiológico em saúde realizado no Estados Unidos, denominado de Pesquisa Nacional de Exame de Saúde e Nutrição –NHANES, (Eke *et al.*; 2018), mostram estimativas de prevalência de periodontite na população adulta entre 2009 e 2014. Estimou-se que 42% dos adultos norte-americanos com 30 anos de idade ou mais velhos têm periodontite, deste 7,8% de diagnosticados com periodontite grave. Já um estudo com uma amostra representativa de uma capital do sul do Brasil, ao avaliar prevalência, extensão e severidade de periodontite em 853 indivíduos adultos e idosos, observou que 64% dos indivíduos entre 30 e 39 anos têm periodontite moderada e que a partir dos 60 anos, a

presença de periodontite moderada aumenta para 92%. Este estudo também demonstrou que 79% dos indivíduos apresentavam perda de inserção clínica maior que 5 milímetros (SUSIN *et al.*; 2004).

O tratamento de periodontite, seja ele conservador ou cirúrgico, consiste na raspagem e alisamento das superfícies radiculares. Geralmente, entende-se que acessos cirúrgicos ficam restritos a tratamentos de áreas de difícil acesso, lesões de furca e defeitos infraósseos (Oppermann *et al.*; 2013). Microbiologicamente, a eficácia da terapia subgengival é baseada na redução dos níveis dos micro-organismos patogênicos pelo procedimento de remoção mecânica de raspagem e alisamento radicular (RAR).

Em relação ao uso de antibióticos no tratamento periodontal, o estudo de Haas e colaboradores (2008), mostrou que não há diferença entre usar e não usar antibiótico para os desfechos: acúmulo de biofilme e cálculo, gengivite, perda de inserção e sangramento a sondagem. Apesar disto, a profundidade de sondagem apresentou uma maior redução para o grupo em uso do antibiótico (2,88mm para 1,85mm). Contudo, a magnitude de efeito desta redução de 1,03mm pode ser questionada, visto que o desfecho da presença de sangramento periodontal permanece e, associado à perda de inserção, sendo o melhor descritor para predição de futura progressão da doença. Outro ponto interessante encontrado, foi a redução significativa da profundidade de sondagem somente em bolsas médias. Bolsas rasas e profundas não difeririam estatisticamente entre os grupos controle e teste. Sendo assim, não se pode justificar o uso indiscriminado de antibióticos de ação sistêmica em qualquer paciente, pois este reflete em efeito adicional de pequena magnitude em relação ao tratamento convencional. Carranza e colaboradores (2012), quando se referem ao uso da antibiótico na terapia periodontal, comenta-se a alta incidência de efeitos adversos como por exemplo diarreias, dores abdominais, vertigem, dores de cabeça, náuseas, vômitos, gosto metálico e manchamento dos dentes. Além disto, há probabilidade de que estes micro-organismos se tornem resistentes, quando antibióticos são utilizados por um longo período de tempo e dessa forma podendo dificultar a adesão ao tratamento pelo paciente.

O uso de antimicrobianos locais para tratamento da periodontite parece ter algumas vantagens, tais como baixo risco a superinfecções extra-orais, baixo risco de desenvolvimento de resistência, liberações em altas concentrações e por longos períodos e nenhuma reação adversa. Contudo, tal modalidade de tratamento, para ser efetivo, requer que a substância apresente substantividade, permita a liberação por maior tempo no local, tenha adesão ao tecido mucoso da cavidade oral, capacidade de permanecer nas condições periodontais alteradas e a adesão do paciente ao tratamento (Bruschi *et al.*; 2006; Magnusson, 1998;

Neves, 2015). Além disso, essas substâncias de uso local possuem algumas limitações, uma vez que representam uma terapia de alto custo para alguns dos sistemas carreadores de liberação lenta, como membranas e esponjas, não afetam os patógenos periodontais que residem no tecido gengival ou em outros locais na cavidade bucal e têm dificuldade de atingir a base de bolsas periodontais ou lesões de alta profundidade (CARRANZA, *et al.*; 2012).

Tendo em vista dificuldade de controle dos micro-organismos da cavidade oral, esforços são feitos na busca de novos materiais eficazes na prevenção de patologias orais (Tavaria *et al.*; 2013). Sendo assim, avanços científicos e tecnológicos na área de biomateriais passaram a ser vistos como uma alternativa a engenharia biomédica, na criação e manipulação de biomacromoléculas biocompatíveis para uso clínico na odontologia (Ji *et al.*; 2009). Nesse âmbito, a quitosana, um polissacárido proveniente da desacetilação da quitina, obtida essencialmente de crustáceos, apresenta-se como uma nova possibilidade. Com características macromoleculares atóxica, biocompatível e com comprovadas propriedades anti-inflamatória e cicatrizante o interesse por este biopolímero tem vindo a aumentar. (TAVARIA *et al.*; 2013).

A quitosana vem sendo utilizada há muito tempo como veículo de medicamentos, bem como na engenharia de tecidos aplicada à medicina no tratamento de queimaduras. A inclusão deste biomaterial na odontologia se dá pelo seu emprego nas formulações de materiais de ampla utilização na rotina clínica, como em cimentos dentários, antissépticos bucais e, mais recentemente, em cones de uso endodôntico (Tavaria, *et al.*; 2013). Entretanto, diferentes apresentações têm sido desenvolvidas a fim de estabelecer uma melhor forma deste biomaterial exercer um papel no controle e tratamento de doenças periodontais. Um dos métodos experimentados é através de sistemas de liberação, como filmes biodegradáveis, microesferas, fibras, membranas, cristais líquidos, géis hidrofílicos e os mais recentes chamados de SLIB (sistema de liberação intrabolsa periodontal). Porém, Neves (2015) demonstra que esta não é uma tarefa fácil, devido às restrições anatomofisiológicas inerentes às bolsas periodontais como a dependência do fluxo do líquido crevicular, das condições anatomopatológicas da bolsa periodontal quanto à reprodutibilidade irritação ou intolerância a substância, a cinética de liberação e a integridade da forma farmacêutica.

Neste contexto, o objetivo deste trabalho é de revisar a literatura existente em relação a aplicação da quitosana como biomaterial no tratamento de doença periodontal, publicados nos últimos anos, permitindo assim avaliar se há um sistema que mantenha sua integridade e garanta a liberação de suas propriedades por tempo prolongado, e que possam ser coadjuvantes no tratamento da doença periodontal.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 TIPO DO ESTUDO

O estudo de revisão bibliográfica do tipo integrativa qualitativa, que surgiu como alternativa para revisar rigorosamente e combinar estudos com diversas metodologias. O método de revisão integrativa permite a combinação de dados da literatura empírica e teórica que podem ser direcionados à definição de conceitos, identificação de lacunas nas áreas de estudos, revisão de teorias e análise metodológica dos estudos sobre um determinado tópico, buscando captar o fenômeno a partir da captação dos dados e análise a fim de que entendamos a dinâmica do mesmo. A combinação de pesquisas com diferentes métodos combinados na revisão integrativa amplia as possibilidades de análise da literatura (GOMES, 1995; UNESP, 2015).

2.2 FONTE DE DADOS

O estudo constituiu de uma revisão da literatura especializada, nas quais as fontes de dados destinados a leitura e análise do trabalho foram selecionados através das seguintes bases de dados: (1) no site de busca Google Acadêmico, por apresentar um maior acervo de coleção; (2) em bibliotecas virtuais: DeCS- Descritores em Ciência da Saúde (<http://decs.bvs.br>); biblioteca virtual Scielo – Scientific Electronic Library Online (<http://www.scielo.org>); BVS - Biblioteca Virtual em Saúde (<http://www.base.bvs.br>), BVSMS- Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde (<http://bvsms.saude.gov.br>); Portal de Periódicos – CAPES (<http://www.periodicos.capes.gov.br>); Athena Biblioteca UNESP (<https://www.athena.biblioteca.unesp.br/F?RN=789949159>); NCBI- Centro Nacional de Informações sobre Biotecnologia (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) e Repositório Institucional UFSC (<https://repositorio.ufsc.br>); (3) acervo físico: Biblioteca do Centro Universitário UNIFACVEST. A busca manual de *papers* também foi realizada e o acesso a *gray literature* também foi considerado.

Foram incluídos ensaios clínicos em humanos e animais; estudos *in vitro* e revisão bibliográfica, nos idiomas inglês, português (Brasil) e espanhol que utilizassem a quitosana para tratamento de periodontite, datados entre 1980 a 2019.

Foram excluídos estudos que utilizaram a quitosana como enxaguante bucal para tratamento da periodontite; estudos que testaram a quitosana como adjuvante no tratamento da

peri-implantite; estudos que testaram a quitosana no processo cicatricial de mucosites; estudos que utilizaram a quitosana para tratamento periodontal, porém não reportaram desfechos clínicos; estudos que utilizaram quitosana para tratamento da periodontite porém reportaram apenas desfechos imunológicos; estudos *in vitro* que avaliaram o uso da quitosana para redução da carga microbiana em patógenos não periodontais.

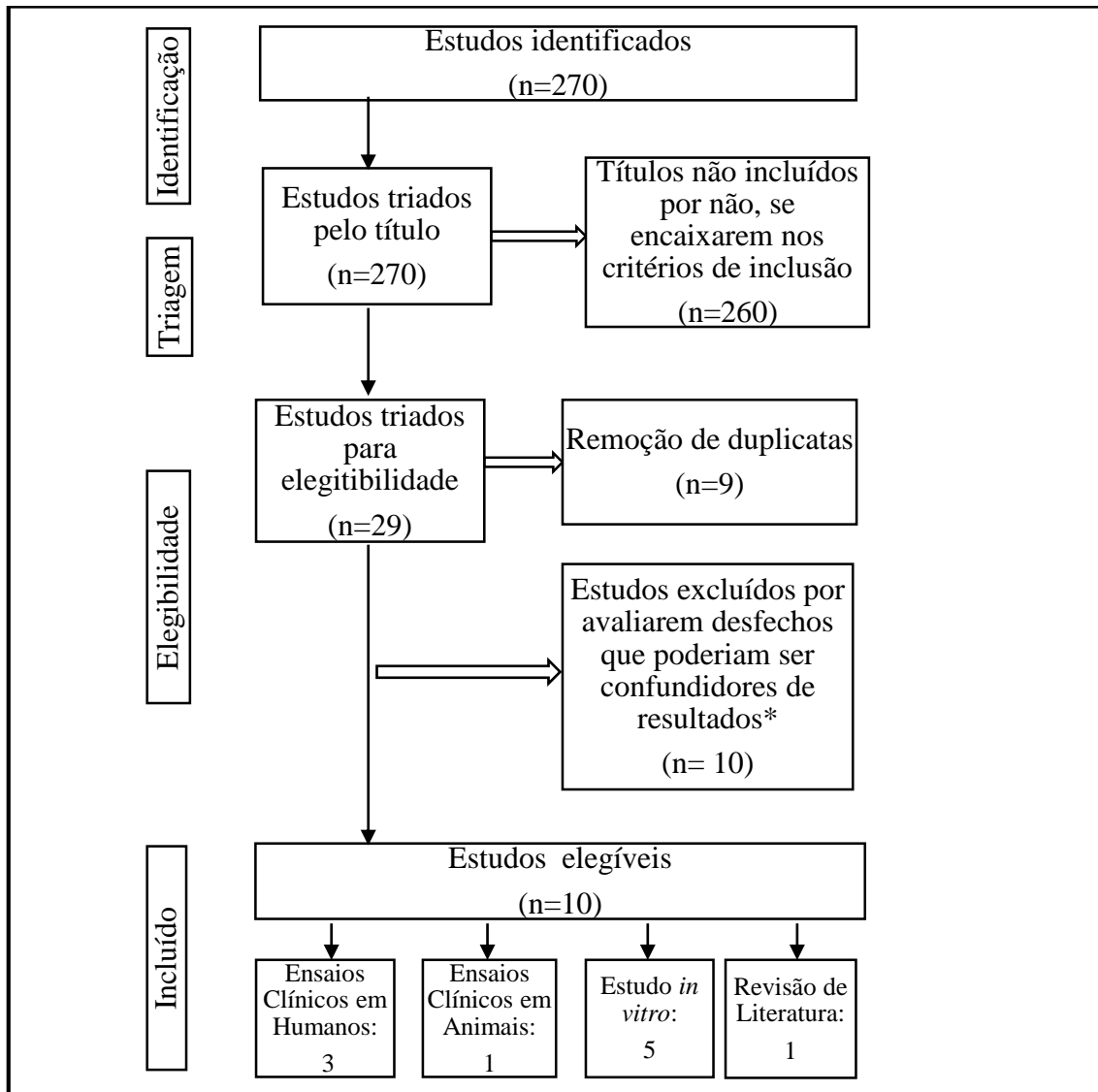
A estratégia de busca utilizada foi: “*chitosan AND biopolymer OR biomaterial AND periodontal disease OR periodontitis OR gingivitis*”.

3. RESULTADOS

Foram encontrados 270 estudos que abordaram o uso da quitosana na área odontológica. Após aplicados os critérios de inclusão e de exclusão e remoção das duplicatas, apenas 10 estudos permaneceram (Figura 1).

Destes 10 estudos, 3 eram ensaios clínicos em humanos (Tabela 1), 1 era ensaio clínico em animais (Tabela 2), 5 eram estudos *in vitro* (Tabela 3) e 1 era revisão de literatura (Tabela 4).

Figura 1. Fluxograma do estudo



*Foram excluídos estudos que utilizaram a quitosana como enxaguante bucal para tratamento da periodontite; estudos que testaram a quitosana para tratamento da peri-implantite; estudos que testaram a quitosana no processo cicatricial de mucosites; estudos que utilizaram a quitosana para tratamento periodontal, porém não reportaram desfechos clínicos; estudos que utilizaram quitosana para tratamento da periodontite porém reportaram apenas desfechos imunológicos; estudos *in vitro* que avaliaram o uso da quitosana para redução da carga microbiana em patógenos não periodontais.

4. DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo revisar a literatura existente sobre a utilização da quitosana como adjuvante no tratamento periodontal. Apenas quatro estudos encontrados são ensaios clínicos randomizados, que testam a utilização da quitosana no tratamento de periodontite, sendo três em humanos e um estudo em animais. Além disso, cinco estudos *in vitro*, seguindo a mesma temática foram encontrados. Estes estudos parecem mostrar

resultados promissores para o uso da quitosana, sem considerar suas limitações metodológicas.

Os ensaios clínicos em humanos incluídos nesta revisão (Tabela 1) apresentam algumas limitações metodológicas que poderiam influenciar em maior ou menor grau nos desfechos reportados por eles. O estudo de Akincibay e colaboradores (2006), que avaliou a eficácia clínica quitosana como agente no tratamento de periodontite crônica, não apresentou cálculo amostral, além disso, a análise estatística foi realizada por meio de um teste que não pareceu ser o mais apropriado para os três grupos de comparação. A avaliação dos efeitos da quitosana na regeneração periodontal, realizado por Boynuegri *et al.* (2009), não avaliou separadamente os defeito infraósseo, para a análise do desfecho, pois é sabido que quanto maior o número de paredes em um defeito, aumenta-se potencialmente a chance de cicatrização do defeito pós-terapia periodontal (CORTELLINI & TONETTI, *In: LANG & LINDHE*, 2018).

KHAN e colaboradores (2015), avaliaram a eficácia de dispositivos biodegradáveis de quitosana, carregados com metronidazol e levofloxacino no tratamento da periodontite. Este último estudo não apresentou um grupo que testasse a atividade da quitosana de forma isolada e, dessa maneira, desconsiderando a suas características funcionais. Os resultados promissores encontrados podem ser devido ao uso de antibióticos no tratamento local, que de certa forma apresenta algumas alterações significativas no nível de inserção clínica (0,2/0,3mm), mas não apresenta ganhos radiográficos, o que nem sempre do ponto de vista clínico é significativo.

Ensaio clínicos em animais (Tabela 2) também foram avaliados com relação ao potencial da quitosana na ação anti-inflamatória sobre patógenos periodontais. (Azeran *et al.*; 2017; Özmeriç *et al.*; 2000; Ramya *et al.*; 2012; Senel 2010). Sua eficiência anti-inflamatória, é demonstrada na regulação positiva das reações pró-inflamatórias, as quais induzem as reabsorção óssea e inflamação por IL-1 β , IL-6 e IL-8, assim como na estimulação da síntese de citocinas anti-inflamatórias como IL-10, que contribui para a manutenção da massa óssea inibindo a reabsorção óssea, assim como, o fator transformador de crescimento (FTC) β 1- β 2 e β 3, que regula o crescimento, a diferenciação e produção de matriz celular como, agindo como imunossupressor pró-inflamatórios. (OZDOGAN *et al.*; 2018 *apud* OKADA e MURAKAMI, 1998).

Para a característica atribuídas a ação antibacteriana, estudos *in vitro* (Tabela 3), explicam o comportamento antimicrobiano da quitosana em biofilme de patógenos periodontais, em relação a inibição de lactonas acil-homoserinas (AHL), presente no mecanismo de comunicação de *quorum-sensing*. Este bloqueio ou inibição de suas proteínas

receptoras, é devido a interação eletromagnética entre a carga positiva presentes nos grupos amino da quitosana frente a característica das macromoléculas negativas da superfície da parede celular bacteriana como fosfolípidios e ácidos carboxílicos, agindo como uma camada impermeável ao redor da célula e diminuindo a atividade metabólica das bactérias, tornando a parede celular impermeável aos nutrientes, ou até mesmo rompendo-a, causando um vazamento de seu conteúdo, (ABRAHAM, 2016; PINTADO, *et al.*; 2014; CHOI *et al.*; 2017; HELANDER *et al.*; 2001; ROLLER *et al.*; 1999; SAH *et al.*; 2019).

BANSAL, *et al.* (2017), na tentativa de minimizar os efeitos sistêmicos da terapia antimicrobiana, testou o uso de dispositivo intra-bolsa de liberação controlada de medicamentos usados na erradicação de bactérias periopatogênicas, classificadas como putativas de acordo com Teles (2006), mas que apresenta respostas inibitórias favoráveis apresentados no estudo. Além disso, verifica-se que a liberação do efeito da quitosana como veículo de liberação *in situ*, está relacionado à sua concentração. Uma liberação lenta e mais prolongada é obtida quando se contém maior concentração do polímero. Ou seja, quanto maior a quantidade de quitosana maior a reticulação. Isso deve-se ao fato, de que a quitosana só pode ser dissolvida em meio ácido, sendo um atributo para a entrega de drogas na cavidade oral, mas algumas drogas podem ser inativadas pela solução ácida da quitosana. Porém para contornar esse efeito procura-se preparar derivados com grupos amino quaternários tornando o gel solúvel em água e mantendo a atividade catiônica; as propriedades bioadesivas; permeabilidade, levando a eficácia contra bactérias em condições neutras. (GANGULY *et al.*; 2017, SAH *et al.*; 2019, JI *et al.*; 2009)

Este estudo possui limitações. Apesar da estratégia de busca não ser abrangente, todos os esforços foram realizados na tentativa de identificar o maior número de artigos potencialmente elegíveis. As seleções por título e por artigo foram realizadas por dos avaliadores previamente treinados quanto aos critérios de inclusão e exclusão, numa tentativa de garantir maior fidedignidade ao processo de seleção, sendo esta, uma das potencialidades deste estudo. Ainda, as avaliações de risco de viés, apesar de não terem sido feitas de forma sistemática, seguiram os parâmetros estabelecidos pela Cochrane.

5. CONCLUSÃO

Com repercussões importantes em saúde pública, a periodontite é uma doença crônica, dentre as mais prevalentes no mundo.

Dados de estudos sobre o efeito de terapias periodontais na microbiota subgengival vem sendo encarados como complexos. Isso deve-se ao fato de que a grande maioria dos modelos de estudos, o método amostral e a interpretação dos resultados possuem diferenças entre si. Entre as várias abordagens prospectivas, os sistemas baseados em quitosana foram relatados ser eficaz e ter imenso potencial para o tratamento de doenças periodontais em um futuro próximo, devido as suas características que parecem ser importantes, como a biocompatibilidade; biodegradabilidade; bioadesividade; bioativas como ação anti-inflamatória; antimicrobiana; hidrofílica; hemostática. Além de ser atóxica, a quitosana atua na regeneração tecidual e potencializando o processo de diferenciação osteogênica.

É provável que o foco permaneça no uso da quitosana como um importante biomaterial, empregado *in situ* ou sendo administração como veículo na composição na medicamentos de entrega local, no tratamento da doença periodontal, devido a este polímero possuir ação sinérgica no combate e reversão ideal da doença.

REFERÊNCIAS

ABRAHAM, W.R. **Going beyond the Control of *Quorum-sensing* to Combat Biofilm Infections.** *Antibiotics*, v.5, n. 9, ed.1, jan. 2016.

AGNELLI, P.B. **Redução do biofilme de *Streptococcus mutans* sobre um material restaurador dentário modificado com nanopartículas de prata estudo *in vitro*.** 2011. 74 f. Dissertação (Mestrado em Multidisciplinar) - Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, 2011.

AKINCIBAY, H. ŞENEL, S. YETKIN, Z.A.Y. **Application of chitosan gel in the treatment of chronic periodontitis.** *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, v.80B,p. 290-296.

AZERAN, N.S., ZAZALI, N.D. TIMUR, S.S. ÖZDOĞAN, A.I. EKIZOĞLU, M. SHESHALA, R. DUA, K. SAHU, P.S. ŞENEL, S. **Moxifloxacin loaded chitosan gel formulations for the reatment of periodontal diseases.** *Journal of Polymer Materials*, v. 34, p. 157-169, 2017.

BANSAL, M. *et al.* **Periodontal thermoresponsive, mucoadhesive dual antimicrobial loaded in-situ gel for the treatment of periodontal disease: Preparation, in-vitro characterization and antimicrobial study.** *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, v. 8, ed. 2, p. 126-133, may-aug.2018.

BOYNUEĞRI, D. ÖZCAN, G. ŞENEL, S. UÇ, D. URAZ, A. ÖĞÜŞ, E. ÇAKILCI, B. AND KARADUMAN, B. **Clinical and radiographic evaluations of chitosan gel in periodontal intraosseous defects: A pilot study.** *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, v. 90B, p. 461-466, jan. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde.SB Brasil 2010: **Pesquisa Nacional de Saúde Bucal: resultados principais / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde.** – Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRUSCHI, M. L. PANZERI, H. FREITAS, O. LARA, E. H. G. GREMIÃO, M. P. D. **Sistemas de liberação de fármaco intrabolsa periodontal.** *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*.São Paulo, v. 42, n.1, jan.-mar. 2006.

CARRANZA, F NEWMAN, G. TAKEI, H. KLOKKEVOLD, P. R. **Periodontia Clínica.**11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.11-25, 2012.

CHOI, B.K. KIM, K.Y. YOO, Y.J. OH, S.J. CHOI, J.H. KIM, C.Y. ***In vitro* antimicrobial activity of chitooligosaccharide mixture against *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Streptococcus mutans*.** *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 18, p. 553-557,jan. 2001.

CORTELLINI, P.; TONETTI, M. S. **Terapia Periodontal Regenerativa**. In: LANG, N.P.; LINDHE, J. **Tratado de periodontia clínica e implantodontia oral**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. cap. 45, p. 837-987.

COSTA, E.M. SILVA, S. PINA, C. TAVARIA, F.K. PINTADO, M. **Antimicrobial Effect of Chitosan against Periodontal Pathogens Biofilms**, SOJ Microbiology & Infectious Diseases, v.2, n. 1, ed. 1-6, p.3-6, 2014.

EKE, P.I. THORNTON-EVANS, G.O. WEI, L. BORGNACKE, W. S. DYE, B. A. GENCO, and R.J. **Periodontitis in US Adults, National Health and Nutrition Examination Survey**. The Journal of the American Dental Association, v.149, ed. 7, p. 576–588, jul. 2018.

GANGULY, A. IAN, C.K. SHESHALA, R. SAHU, P.S. AL-WAELI, H. MEKA, V.S. **Application of diverse natural polymers in the design of oral gels for the treatment of periodontal diseases**, Journal of Materials Science: Materials in Medicine, v. 28, ed.3, p.1-8, mar. 2017.

GOMES, R et al. **A prevenção do câncer de próstata: uma revisão da literatura**. Ciência & Saúde Coletiva, 13(1): 235-246, 2008.

HAAS, A.N. DE CASTRO, G.D. MORENO, T. SUSIN, C. ALBANDAR, J.M. OPPERMANN, R.V. ROSSING, and C.K. **Azithromycin as an adjunctive treatment of aggressive periodontitis: 12-months randomized clinical trial**. Journal of Clinical Periodontology, v. 35, p. 696–704. 2008.

HELANDER, I. NURMIAHO-LASSILA, E.L. AHVENAINEN, R. RHOADES, J. ROLLER. **S. Chitosan disrupts the barrier properties of the outer membrane of Gram-negative bacteria**. International Journal of Food Microbiology, v.71, p. 235-244, jan.2001.

IKINCI, G. SENEL, S. AKINCIBAY, H. KAŞ, S. ERCİŞ, S. WILSON, C.G. HINCAL, A.A. **Effect of chitosan on a periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis***. International Journal of Pharmaceutics, v. 235, p.121–127, 2002.

JI, Q.X. CHEN, X.G. ZHAO, Q.S. *et al.* **Injectable thermosensitive hydrogel based on chitosan and quaternized chitosan and the biomedical properties**. Journal of Materials Science: Materials em Medicina: Mater Med, v.20, p.1603, 2009.

KASSEBAUM, N.J. BERNABÉ, E. DAHIYA, M. BHANDARI, B. MURRAY, C.J.L. MARCENES, W. **Global Burden of Severe Periodontitis in 1990-2010: A Systematic Review and Metaregression**, Journal of Dental Research, v. 93, p.1045-1053, 2014.

KHAN, G. YADAV, S.K. PATEL, R.R. *et al.* **Development and Evaluation of Biodegradable Chitosan Films of Metronidazole and Levofloxacin for the Management of Periodontitis**. The American Association of Pharmaceutical Scientists, v. 17. Ed. 6, p. 1312-1325, dec. 2015.

LINDHE, J. LANG, N.K. KARRING, T. **Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral**. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2010.

MAGNUSSON, I. **The use of locally delivered metronidazole in the treatment of periodontitis.** Journal of Clinical Periodontology, v. 11, p. 978-979, nov. 1998.

NEVES, B.P. **Desenvolvimento de Sistemas para liberação sustentada de fármacos para tratamento da doença periodontal: um estudo da literatura.** Orientador: Prof^a Dr^a. Camila Alves Arede. 2015. Monografia (Graduação) - Universidade Federal de Brasília, Brasília, 2015.

OKADA, H., MURAKAMI, S. **Cytokine expression in periodontal health and disease.** Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, v. 9, p.c248-266, 1998.

OPPERMANN, R.V. RÖSING, C.K. **Periodontia laboratorial e clínica.** São Paulo: Editora Artes Médicas, 2013. 1^a edição.

ÖZDOĞAN, A. I. AKCA, G.ŞENEL, S. **Development and *in vitro* evaluation of chitosan based system for local delivery of atorvastatin for treatment of periodontitis.** European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 124, ed.1, p. 208-216, nov. 2018.

ÖZDOĞAN, A.I. İLARSLAN, Y.D. KÖSEMEHMETOĞLU, K. AKCA G, KUTLU, H.B. COMERDOV, E. ISKIT, A. SENEL S. ***In Vivo* Evaluation of Chitosan Based Local Delivery Systems for Atorvastatin in Treatment of Periodontitis.** International Journal of Pharmaceutics, v.550, ed.1-2, sep.2018.

ÖZMERİÇ, N. ÖZCAN, G. HAYTAÇ, C.M. ALAADDINOĞLU, E.E. SARGON, M.F. ŞENEL, S. **Chitosan film enriched with an antioxidant agent, taurine, in fenestration defects.** Journal of Biomedical Materials Research, v. 51, p. 500-503, 2000.

RAMYA, R. VENKATESAN, J. KIM, S.K. SUDHA, P. **Biomedical applications of chitosan: an overview.** Journal of Biomaterials and Tissue Engineering, v. 2, p. 100-111, 2012.

ROLLER, S. COVILL, N. **The antifungal properties of chitosan in laboratory media and apple juice.** Journal of Food Microbiology, v. 47, p. 67-77, mar. 1999.

SAH, A.K. DEWANGAN, M. SURESH, P.K. **Potential of chitosan-based carrier for periodontal drug delivery.** Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, v. 178, n. 1, p. 185-1981, jun. 2019.

ŞENEL, S. **Potential applications of chitosan in oral mucosal delivery.** Journal of Drug Delivery Science and Technology, v. 20, p. 23-32. 2010.

ŞENEL, S. **Potential applications of chitosan in oral mucosal delivery.** Journal of Drug Delivery Science and Technology, v. 20, ed. 1, p. 23-32, 201.

SUSIN, C. DALLA VECCHIA, C. F. OPPEMANN, R. V, HAUGEJORDEN, O. ALBANDAR, J.M. **Periodontal Attachment Loss in an Urban Population of Brazilian Adults: Effect of Demographic, Behavioral, and Environmental Risk Indicators.** Journal of Clinical Periodontology, v. 75, ed. 7, p 1033-1041, jul. 2004.

SUTHERLAND, I.W. **The biofilm matrix – an immobilized but dynamic microbial environment.** Trends in Microbiology. v. 9, p. 222-7.2001.

TAKAHASHI, N. **Microbial ecosystem in the oral cavity: metabolic diversity in an ecological niche and its relationship with oral diseases,** International Congress Series, v. 1284, p.103-12, 2005.

TAVARIA, F.K. COSTA, E.M. PINA-VAZ, I. CARVALHO, M.F. PINTADO, M.M.A **quitosana como biomaterial odontológico: estado da arte.** Revista Brasileira de Engenharia Biomédica, v. 29, n. 1, p. 110-120, mar. 2013.

TELES, R.P. HAFFAJEE, A.D. SOCRANSKY, S.S. **Microbiological goals of periodontal therapy.** Periodontology 2000, v. 42, p. 180–218, 2006.

UNESP. Faculdade de Ciências Agronômicas Campus Botucatu. **Tipos de Revisão de Literatura.** Dados disponíveis em: <http://www.fca.unesp.br/Home/Biblioteca/tipos-de-revisao-de-literatura.pdf> Acesso em: 02 abr. 2019.

XUE, Y. HONG,X. GAO, J. SHEN, R. YE, Z. **Preparation and biological characterization of the mixture of poly(lactic-co-glycolic acid)/chitosan/Ag nanoparticles for periodontal tissue engineering.** International Journal of Nanomedicine, v. 14, p. 483-498, jan. 2019.

ANEXO A – TABELA 1

Tabela 1. Principais características e resultados dos estudos que testam o uso de quitosana no tratamento da periodontite em humanos.

Estudo/ ano/ local	Desenho do estudo e quantidade de participantes	Objetivo	Resultados	Conclusão
AKINCIBAY, <i>et al.</i> ; 2006 (Turquia)	<p>15 pacientes. Exames clínicos realizados, após 1 semana na fase pré-tratamento e nas semanas 6, 12 e 24 após a primeira aplicação do gel. Todos os grupos receberam SRP^a manual.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo 1: quitosana após SRP^a; • Grupo 2: quitosana +metronidazol 15% após SRP^a. e • Grupo 3: controle, apenas SRP^a. 	Avaliar a eficácia clínica quitosana, tanto como transportador em forma de gel quanto como agente ativo no tratamento de periodontite crônica.	<p>As alterações PS^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupos 1 e 3 foram significativos na semana 6 ($P=0,01$). • O grupo 2 < PS^b em semanas 6, 12 e 24. • Grupo1>Grupo3 nas semanas 12 e 24. <p>Valores de NCI^c e a qualquer momento das medidas (p 0,01).</p>	G3 mostra a eficácia de Quitosana na eliminação dos sinais inflamatórios. Neste estudo, pode-se concluir que os géis de quitosana podem ser usados como adjuvante da terapia periodontal não cirúrgica.

<p>BOYNUEGRI, <i>et al.</i>; 2009. (Turquia)</p>	<p>20 pacientes. Os locais de estudo foram selecionados segundo os critérios: 1° PS^b (5 mm), 2° SS^f, 3° presença de defeito infraósseo).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo A: gel de quitosana (1% p / v); • Grupo B: gel de quitosana + desmineralização da matriz óssea; • Grupo C: recebendo gel de quitosana + mais membrana colágena e • Grupo D: retalho (grupo de controle). <p>Avaliação clínica e radiográfica em 90 e 180 dias após a cirurgia</p>	<p>Avaliar os efeitos da quitosana na regeneração periodontal.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • IPV^e de GA, GB, GC e GD não foram significativas entre 3° e 6° mês ($P=0,05$). • ISG^d ≠ entre GA e GD ($P=0,05$) • ISG^d = entre GB e GC • PS^a ≠ GA, GB, GC e GD no 3° e 6° meses ($P=0,01$), • NIC^c ≠ do 3° ao 6° mês. • RDDs^g: GA, GB e GC ≠ 6° mês ($P=0,001$), menos o GD 	<p>Não houve reações inflamatórias observado após a aplicação de quitosana. Indicando que a quitosana tem efeito aprimorado em defeitos de infracção e preenchimentos ósseos.</p>
<p>KHAN, <i>et al.</i>; 2015. (Índia)</p>	<p>10 pacientes. 4 amostras em cada indivíduo. Divididos em quatro grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • G1: SRP^a; • G2: SRP^a + filme de quitosana; • G3: SRP^a+ filme de quitosana contendo levofloxacino e • G4: SRP^a+ filme de quitosana contendo levofloxacino +metronidazol. 	<p>Avaliar eficiências de, filmes biodegradáveis de quitosana carregados com metronidazol e levofloxacino, destinados ao tratamento da periodontite.</p>	<p><0,05 em PS^a, ISG^d e IPV^e</p> <p>PS^a:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <PS^b G4> G1, G2 e G3 ($P<0,001$) no final do estudo (após 8 semanas). <p>ISG^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • G4< ISG^d que G1, G2, G3 No final do estudo (após 8 semanas) <p>NIC^c</p> <ul style="list-style-type: none"> • <NIC^c no G4 4° semana em diante 	<p>Filmes de metronidazol e levoxitrina foram sucesso para o controle da periodontite. Redução média dos parâmetros testados.</p>

^aSRP: raspagem alisamento e polimento radicular, ^bPS: profundidade de sondagem; ^cNCI: nível de inserção clínica;; ^dISG: índice de sangramento gengival marginal; ^eIPV: índice de placa visível; ^fSS: sangramento à sondagem e ^gRDDs: profundidade dos defeitos radiográficos.

ANEXO B – TABELA 2

Tabela 2. Efeito da quitosana no tratamento da periodontite induzida por ligadura em ratos.

Estudo/ ano/ local	Animal	Desenho do estudo e quantidade de participantes	Objetivo	Resultados	Conclusão
AI Özdoğan, <i>et al.</i> ; 2018. (Turquia)	Ratos	92 ratos, divididos em oito grupos: 6 grupos de tratamento e 2 grupos controles, saudável e controle de periodontite. Foi avaliado a ação: IL-1 β ^a , IL-6 ^b , IL-8 ^c , IL-10 ^d , FTC- β 1 ^e , FTC- β 2 ^f e FTC- β 3 ^g por ELISA.	Avaliar efeito de atorvastatina administrada localmente (2% p / v) contendo formulações de quitosana no tratamento de periodontite em ratos com periodontite induzida por ligadura.	Periodontite foi observada 11 dias após a indução. Todos os animais apresentaram sinais inflamatórios. A migração apical do epitélio juncional no cimento e na perda óssea foi visível.	A combinação de atorvastatina com quitosana melhora o efeito anti-inflamatório da atorvastatina, bem como cura óssea e tecidual <i>in vivo</i> na periodontite ratos induzidos.

^aIL-1 β : interleucina 1 beta; ^bIL-6: interleucina 6; ^cIL-8: interleucina 8; ^dIL-10: interleucina 10; ^eFTC- β 1: fator de transformador de crescimento 1 beta; ^fFTC- β 2: fator transformador de crescimento 2 beta e ^gFTC- β 3: fator transformador de crescimento 3 beta.

ANEXO C – TABELA 3

Tabela 3 Estudos *In vitro* que avaliam o potencial da quitosana na atividade antimicrobiana sob patógenos periodontais.

Estudo/ ano/ local	Desenho do estudo	Objetivo	Resultados	Conclusão
PINTADO, <i>et al.</i> ; 2014. (Portugal)	5 patógenos periodontais: <i>P. gingivalis</i> , <i>P. intermedia</i> ; <i>P. buccae</i> ; <i>Tanarella forsythensis</i> e <i>A.a.</i> Biofilmes de dupla espécies: <i>S. mutans</i> e <i>P. intermedia</i> ; <i>S. mutans</i> e <i>P. gingivalis</i>	Avaliar o potencial da quitosana como um possível agente antibiofilme capaz de dificultar a formação de biofilme por patógenos periodontais.	Foi capaz de inibir a formação de biofilmes em percentagens superiores a 50% para todas as bactérias testadas.	A quitosana mostrou um efeito forte contra patógenos periodontais. Ela pode interferir na agregação e na inibição da formação de biofilme, mesmo em espécies duplas, em atividades mesmo após 168 horas.
ÍKINCI, <i>et al.</i> ; 2002. (Turquia)	Isolado subgingival de <i>P. gingivalis</i> de um paciente com periodontite.	Determinar a atividade antimicrobiana de quitosana, contra um patógeno periodontal.	Tanto a clorexidina quanto a quitosana exerceram uma atividade antimicrobiana contra <i>P. gingivalis</i> .	Os bioadesivos possuem propriedades antimicrobianas, na qual mesmo a quitosana em gel ou em forma de filme pode ser um sistema de entrega promissor.
Ji, Q. X. <i>et al.</i> ; 2009. (China)	Selecionados para os testes de suscetibilidade antimicrobiana: <i>P. gingivalis</i> e <i>P. intermedia</i>	Relação entre hidrogel à base de quitosana <i>in situ</i> com quitosana quaternizada (a, b-GP) como um sistema local de entrega.	Diferenças entre os grupos não foram estatisticamente significantes ($P > 0,05$)	O hidrogel termossensível de quitosana+ quitosana quaternizada exibiu maior atividade antibacteriana em relação a dois patógenos periodontais.
BANSAL, M. <i>et al.</i> ; 2017. (Índia)	Selecionados para os testes de atividade antimicrobiana 5 cepas bacterianas. <i>S. aureus</i> ; <i>E. coli</i> ; <i>Vibrio cholera</i> ; <i>Klebsiella pneumoniae</i> e <i>Proteus vulgar</i>	Formulou-se e caracterizou-se o gel <i>in situ</i> contendo levofloxacina e metronidazol para liberar drogas de maneira controlada para o tratamento da periodontite.	O gel <i>in situ</i> mostrou maior zona de inibição	O dispositivo intra-bolsa, de liberação controlada, pode ser usado na erradicação da bolsa periodontal profunda e infecções, podendo melhorar os resultados terapêuticos

ANEXO D – RELATO BIBLIOGRÁFICO

Tabela 4. Relato bibliográfico de sistemas de entrega local com uso de quitosana no tratamento eficaz da doença periodontal

Estudo/ ano/ local	Desenho do estudo	Objetivo	Perspectivas futuras
SAH, <i>et al.</i> ; 2019 (Índia)	<p>Compilado de dados baseados em quitosana como dispositivos de aplicação e administração de medicamentos para o tratamento convencional de periodontites.</p>	<p>Apresentar os diferentes dispositivos de entrega local de quitosana desenvolvidos, assim como veículo de medicamentos no tratamento de vários distúrbios periodontais</p>	<p>Os sistemas baseados em quitosana possuem um interessante potencial para o tratamento de periodontites.</p>