



## A QUITOSANA COMO PROMISSOR BIOMATERIAL NA REGENERAÇÃO PERIODONTAL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Débora Ketley Martins Araújo (1); Wesley Castro da Silva (2); Rosemary Sousa Cunha Lima;  
Raquel Christina Barboza Gomes (4)

(Universidade Estadual da Paraíba, [debs.ketley@hotmail.com](mailto:debs.ketley@hotmail.com) (1) [wesleycastros@hotmail.com](mailto:wesleycastros@hotmail.com) (2)  
[rosysousa1@hotmail.com](mailto:rosysousa1@hotmail.com) (3) [rcbgomes@hotmail.com](mailto:rcbgomes@hotmail.com) (4))

**Resumo: Introdução:** A terapia periodontal contemporânea tem como objetivo controlar ou eliminar os patógenos periodontais e regenerar os tecidos perdidos na doença periodontal. Para isso os periodontistas utilizam diversos tratamentos para regenerar os ligamentos periodontais perdidos, osso alveolar e cemento. Os resultados, entretanto, são variáveis e imprevisíveis. A quitosana é um biomaterial com características que permitem a regeneração tecidual periodontal, por meio da formação de uma barreira entre os tecidos periodontais e o epitélio. Esta barreira protege o coágulo de sangue subjacente do crescimento epitelial e do tecido conectivo. **Objetivo:** Realizar uma revisão bibliográfica a fim de verificar as comprovações, avanços e otimizações do uso da quitosana na Regeneração Tecidual Guiada (RTG). **Metodologia:** Foi realizado um estudo descritivo, exploratório e de natureza qualitativa, apresentado sob a forma de revisão bibliográfica, através da busca de informações em artigos indexados nas bases Bireme e PubMed, utilizando os termos de busca para a pesquisa: Quitosana e regeneração periodontal/ Quitosana e lesão periodontal. Utilizando como critério de inclusão artigos originais publicados a partir do ano 2006 até 2017 que avaliassem a aplicação da quitosana e seus derivados na regeneração periodontal e como critério de exclusão teses, dissertações e artigos publicados no período anterior ao ano 2006. **Resultados e discussão:** A partir da pesquisa realizada, foram encontradas 48 publicações sobre o tema e foram analisados 29 artigos científicos na revisão da aplicação da quitosana em RTG. Vários estudos têm mostrado a quitosana usada isoladamente devido a sua ação antimicrobiana, anti-inflamatória e como regenerador tecidual. A mesma pode ser utilizado em várias formas de apresentação no ambiente periodontal, dependendo do objetivo e local do tratamento, como exemplo temos os hidrogéis, as partículas em tamanho micrométrico e nanométrico, os scaffolds e os filmes ou membranas. Para a regeneração tecidual além da ação individual da quitosana e sua ação antimicrobiana, outros fatores podem complementar o processo, acelerando-o. Podem ser liberados fármacos, proteínas, fatores de diferenciação e células indiferenciadas. A quitosana pode ser usada isoladamente ou em associação a outras substâncias formando blendas, carreando fármacos, proteínas, fatores e células, além de poder ser modificado para utilização em várias formas de apresentação, adaptando-se às necessidades clínicas do paciente de acordo com seu método de preparação e permitindo um tratamento periodontal mais cômodo, barato, rápido, eficaz e seguro ao paciente. **Conclusão:** A quitosana e seus derivados se apresentam como biomateriais promissores no tratamento das lesões periodontais que devem ser mais explorados na prática, com a finalidade de promover mais qualidade no tratamento, auxiliando ou resolvendo questões críticas e desafiadoras do tratamento de doenças periodontais.

**Palavras-chave:** Quitosana, Regeneração, Periodontite, Odontologia.

### Introdução

A doença periodontal (DP) é um processo inflamatório e infeccioso que podem destruir os tecidos que suportam os dentes (ASSI et. al, 2016). Esta doença pode apresentar diferentes estágios, com diferentes padrões de evolução e de manifestações clínicas, tendo



como principal agente desencadeador o biofilme dental (BRIDI, 2012). A terapia periodontal objetiva controlar ou eliminar os patógenos periodontais e regenerar os tecidos perdidos na doença periodontal (BOYNUEGRI et al., 2009; PENG et al., 2016). O tratamento de lesões intra-ósseas por raspagem e aplainamento radicular são geralmente bem sucedidas na prevenção da progressão da doença, mas a regeneração dos tecidos perdidos permanecem como um dos maiores desafios clínicos na periodontia (YAN et al., 2014a). Periodontistas usam uma variedade de tratamentos para regenerar os ligamentos periodontais perdidos, osso alveolar e cimento. Contudo, os resultados são variáveis e imprevisíveis (QASIM et al., 2017).

Para utilizar um biomaterial que permita a regeneração tecidual periodontal é necessário que o mesmo estabeleça uma barreira entre os tecidos periodontais e o epitélio. Precisa também promover a vascularização e proteger o coágulo de sangue subjacente do crescimento epitelial e do tecido conectivo. Finalmente, ele deve ser degradado, sem liberar subprodutos tóxicos em um tempo específico para permitir a regeneração dos tecidos periodontais (QASIM et al., 2017).

A quitosana apresenta cada uma dessas características, o que faz dela, propícia para uso periodontal. Quitosana é um polímero derivado da quitina, produzido por desacetilação desta, que possui unidades D-Glicosamina e D- N-acetil-D-Glicosamina unidas por ligações  $\beta$ -(1-4). É uma substância presente naturalmente em crustáceos, mas é utilizada frequentemente pela desacetilação da quitina industrialmente (AZEVEDO et al., 2007). Esse polímero, entre vários biomateriais, tem recebido uma atenção maior da engenharia de tecidos e medicina regenerativa pela sua biodegradabilidade, capacidade de regeneração tecidual, efeitos anti-inflamatório e antimicrobiano (BOYNUEGRI et al., 2009). O mesmo apresenta vastas possibilidades de uso e tem sido aplicado para auxílio e resolução do tratamento periodontal, tanto no sentido de eliminação patogênica, quanto na regeneração tecidual, sendo também biocompatível pela sua atoxicidade (QASIM et al., 2015).

Devido à sua compatibilidade com os tecidos periodontais, vários estudos têm sido realizados desde o início do Século XXI para avaliar fatores como eficiência e segurança e otimização da utilização do biomaterial. Tendo em vista as características promissoras de sua aplicação periodontal, a presente revisão busca verificar as comprovações, avanços e otimizações do uso da quitosana nas periodontites.



## **Metodologia**

Foi realizado um estudo descritivo, exploratório e de natureza qualitativa, apresentado sob a forma de revisão bibliográfica, através da busca de informações em artigos indexados nas bases Bireme e PubMed. A questão norteadora da pesquisa foi a análise de produções científicas recentes que mostrassem a aplicação da quitosana e seus derivados na regeneração periodontal. Para isso, utilizaram-se os seguintes descritores de busca para a pesquisa: Quitosana e regeneração periodontal/ Quitosana e lesão periodontal. Os termos citados foram usados nos idiomas português e inglês.

Como critérios de inclusão foram adotados artigos originais publicados a partir do ano 2006 até 2017 que avaliassem a aplicação da quitosana e seus derivados na regeneração periodontal. Para isso, foi realizada a leitura do título, resumo e, em alguns casos, dos resultados e discussão. Entre os critérios de exclusão estão: teses, dissertações e artigos publicados no período anterior ao ano 2006.

## **Resultados e discussão**

A partir da pesquisa realizada, foram encontradas 48 publicações sobre o tema e foram analisados 29 artigos científicos na revisão da aplicação da quitosana nas periodontites utilizando os critérios apresentados na metodologia.

A quitosana é um polímero que, por suas características, possui importante aplicabilidade na periodontia. Vários estudos têm mostrado a quitosana utilizada isoladamente, devido a sua ação antimicrobiana no controle de patógenos (AKINCIBAY, ŞENEL, YETKIN, 2007), anti-inflamatória (ARANCIBIA et al, 2013) e como regenerador tecidual (KUO et al, 2006; AKINCIBAY, ŞENEL, YETKIN, 2007; BOYNUEGRI et al., 2009; CHUN et al., 2012; YAN et al., 2014). Esse polímero não é só importante pelas suas atividades biológicas, mas também pelas suas propriedades físico-químicas. O mesmo pode ser utilizado em várias formas de apresentação no ambiente periodontal, dependendo do objetivo e local do tratamento. Algumas das suas formas de apresentação são os hidrogéis (XIN-BO et al., 2012; ZANG et al., 2014; PENG et al., 2016), as partículas em tamanho micrométrico e nanométrico (KILICARSLAN et al., 2014; LEE et al., 2016b), os scaffolds (LOTFI et al., 2011; GE et al., 2012; MIRANDA et al., 2015; JIANG et al., 2015; LEE et al., 2016a) e como filmes ou membranas (MOTA et al., 2012; KHAN et al., 2016; LOTFI et al., 2016). A diferença entre essas formas de apresentação



são os métodos de secagem de solução utilizados no seu preparo (podendo ser liofilização, secagem por aspersão, secagem por evaporação do solvente, entre outros). Cada forma de apresentação, das citadas acima, tem características que favorecem seu uso em ocasiões específicas.

Os hidrogéis são facilmente manipuláveis e permitem melhor preenchimento de defeitos irregulares ósseos, permitindo adesão celular e efeito osteogênico benéfico (YAN et al., 2014a). Na ausência de utilização da quitosana, o defeito ósseo é preenchido de tecido conectivo e isso ocasiona lesão à integridade do osso recém-formado (CHEN et al., 2012). O hidrogel de quitosana, nesse caso, é usado para abranger áreas maiores e permitir a formação de uma barreira entre tecidos conectivos e a região óssea.

Quanto aos filmes ou membranas, as mesmas são importantes tanto para regeneração, quanto para liberação prolongada de fármacos. Em comparação com a grande maioria das membranas bioabsorvíveis atualmente utilizadas na prática clínica, as membranas de quitosana são mais baratas e possuem melhor atividade regenerativa que a quitosana usada isoladamente em outras formas de apresentação *in vitro* e *in vivo* (SHALUMON et al., 2013).

As formas particuladas são pós com tamanho de partícula micrométrico ou nanométrico. Estes são mais úteis na liberação controlada de fármacos de maneira localizada (KILICARSLAN et al., 2014) do que as outras formas.

Já os scaffolds são matrizes tridimensionais porosas (PENG et al., 2016) produzidos na intenção de mimetizar, em condições biológicas adequadas, a matriz extracelular do osso (XU et al., 2012; SHALUMON et al., 2013). Servem como um suporte temporário para células progenitoras permitindo sua diferenciação e proliferação dentro desses poros. Essa forma tem recebido muita atenção e feito significativo progresso nas últimas décadas (ZANG et al., 2014). Ela tem a vantagem de, além de ser uma estrutura espacial favorável à implantação de células, poder carregar e liberar fármacos e fatores de crescimento e diferenciação úteis no local, podendo estar ligados à própria matriz ou em micro ou nanopartículas dentro dos poros (ABDELFATTAH, NASRY, MOSTAFA, 2016).

As características da quitosana podem ser otimizadas não só pelo formato espacial e características físico-químicas da sua forma de apresentação, mas também pela utilização de outras substâncias, como co-polímeros. Essa utilização de copolímeros forma um material chamado de blenda. Blendas de quitosana e beta-



glicerofosfato mostraram maior viscosidade, tempo de degradação mais prolongado, ambas em relação à quitosana isolada, estrutura porosa e nenhum tipo de citotoxicidade às células do ligamento periodontal (QIU-XIA et al., 2009; XIN-BO et al., 2012). O mesmo tipo de blenda promoveu regeneração periodontal, inclusive em cães, com lesões de furca classe III (ZANG et al., 2014). Quantificando a diferença do tratamento proposto por Zang et al. (2014), a área de crescimento ósseo aumentou em 84,8% utilizando a blenda, enquanto que os grupos controles, sem quitosana, verificou-se aumento de apenas 12,2%, uma discrepância considerável.

Outras blendas também têm sido desenvolvidas apresentando melhoras não só na velocidade de regeneração, mas também na estética, como as produzidas com quitosana, colágeno e hidroxiapatita (BOYNUEGRI et al., 2009). A hidroxiapatita além de melhorar a estética da regeneração, também diminui a degradação polimérica (ZHANG et al., 2007). Quitosana e ácido hialurônico (MIRANDA et al., 2015; PENG et al., 2016) e quitosana com nanobiovidros (cerâmicas) e nanohidroxiapatita (GE et al., 2012; SHALUMON et al., 2013) também tem ação estética e moduladora da degradação. Blendas de quitosana e colágeno com membranas separadas aumentaram a taxa de proliferação celular de células indiferenciadas internalizadas na matriz para implantação (LOTFI et al., 2016).

Além do controle das características do biomaterial pela utilização de mais de um polímero, pode-se controlar também o método de preparação, o qual permite otimizar até mesmo a taxa de degradação do polímero para liberação celular ou de fármacos (YAN et al., 2014b). Pode-se controlar também a taxa de proliferação e direcionamento do crescimento celular e, até mesmo, a orientação das fibras de colágeno, ambos pela incorporação de substâncias à matriz, como a poli- $\epsilon$ -caprolactona-polietilenoglicol e o próprio colágeno (JIANG et al., 2015; QASIM et al., 2017).

Para a regeneração tecidual além da ação individual da quitosana e sua ação antimicrobiana, outros fatores podem complementar o processo, acelerando-o. Podem ser liberados alguns fármacos e proteínas.

A quitosana tem sido usada como carreador de ciprofloxacino, diminuindo seus efeitos colaterais do uso sistêmico (YAN et al., 2014a; ABDELFAH, NASRY, MOSTAFA, 2016), e de vários outros antimicrobianos e auxiliares na regeneração óssea, que têm sido aplicados na região periodontal, frequentemente de forma associada. Alguns exemplos de





fármacos aplicados e suas associações são o metronidazol (AKINCIBAY, ŞENEL, YETKIN, 2007), metronidazol e levofloxacino (KHAN et al., 2016), lovastatina e tetraciclina (LEE et al., 2016b) e clindamicina (KILICARSLAN et al., 2014) são as combinações mais recorrentes na literatura.

Fatores de crescimento e diferenciação são também utilizados para acelerar a regeneração. Os fatores mais usados são os fatores de crescimento dos fibroblastos (AKMAN et al., 2010) e a proteína óssea morfogenética-6 (SORAN, AYDIN e GÜMÜŞDERELIOĞLU, 2012), um fator de diferenciação. Essas substâncias são carregadas dentro de micro ou nanopartículas para serem liberadas após a implantação de scaffolds na região periodontal lesionada e, assim, controlar o tempo de crescimento e diferenciação das células progenitoras ou stem-cells que vão regenerar o tecido lesionado (YAN et al., 2014b).

Por fim, além de todas essas utilizações da quitosana, a mesma pode ainda ser modificada quimicamente para melhoramento de suas características físico-químicas e consequente perfil de liberação, além de permitir incorporação de tipos diferentes de substâncias incompatíveis para liberação usando quitosana. Um exemplo é o uso de carboximetilquitosana para liberação de zinco e peptídeos para incrementar a ação antimicrobiana (SONG et al., 2015).

Em resumo, a quitosana pode ser usada isoladamente ou em associação a outras substâncias formando blendas, carregando fármacos, proteínas, fatores e células, além de poder ser modificado para utilização em várias formas de apresentação, adaptando-se às necessidades clínicas do paciente de acordo com seu método de preparação e permitindo um tratamento periodontal mais cômodo, barato, rápido, eficaz e seguro ao paciente.

## **Conclusão**

Com todas as possibilidades evidenciadas, a quitosana e seus derivados se apresentam como biomateriais promissores no tratamento das lesões periodontais que devem ser mais explorados na prática, com a finalidade de baratear o custo, promover mais qualidade no tratamento e mais segurança ao paciente, auxiliando ou resolvendo questões críticas e desafiadoras do tratamento de doenças periodontais, como a regeneração, que é ainda um dos maiores desafios no tratamento das periodontites.

## **Referências**



ABDELFATTAH, M. I.; NASRY, S. A.; MOSTAFA, A. A. Characterization and Cytotoxicity Analysis of a Ciprofloxacin Loaded Chitosan/Bioglass Scaffold on Cultured Human Periodontal Ligament Stem Cells: a Preliminary Report. **Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences**, v. 4, n. 3, p. 461, 2016

AKINCIBAY, H.; ŞENEL, S.; YETKIN A.Y. Z. Application of chitosan gel in the treatment of chronic periodontitis. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 80, n. 2, p. 290-296, 2007.

AKMAN, Abdullah C. et al. bFGF- loaded HA- chitosan: A promising scaffold for periodontal tissue engineering. **Journal of Biomedical Materials Research Part A**, v. 92, n. 3, p. 953-962, 2010.

ARANCIBIA, R. et al. Effects of chitosan particles in periodontal pathogens and gingival fibroblasts. **Journal of dental research**, v. 92, n. 8, p. 740-745, 2013.

ASSI, Samara Pinho. PIRES, Juliana Rico. PONTES, Ana Emília Farias. BARROSO, Elizangela Partata Zuza. Oral conditions and body weight in children from a public school in Manaus, AM, Brazil. **Rev Odontol UNESP**, v.45, n.6, p.362-367, Nov./Dec. 2016.

AZEVEDO, V. V. C. et. al. Quitina e quitosana: aplicações como biomateriais. **Revista eletrônica de Materiais e processos**, v. 2, n. 3, p. 27-34, 2007.

BRIDI, Manuela. **Próteses parciais fixas em dentes com inserção periodontal reduzida**. Porto Alegre, 2012. Monografia (Graduação em Odontologia) – Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

BOYNUEGRI, D. et. al.. Clinical and radiographic evaluations of chitosan gel in periodontal intraosseous defects: a pilot study. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v.90, n.1, p.461-466, 2009.

CHEN F.M., SUN H.H., LU H., and YU Q. Stem cell-delivery therapeutics for periodontal tissue regeneration. **Biomaterials**. v.33, p.6320, 2012.

GE, S. et al. Bone repair by periodontal ligament stem cell-seeded nanohydroxyapatite-chitosan scaffold. **Int J Nanomedicine**, v. 7, n. 12, p. 5405-5414, 2012.

JIANG, W. et. al. Incorporation of aligned pcl-peg nanofibers into porous chitosan scaffolds improved the orientation of collagen fibers in regenerated periodontium. **Acta biomaterialia**, v. 25, p. 240-252, 2015.

KHAN, G. et al. Development and Evaluation of Biodegradable Chitosan Films of Metronidazole and Levofloxacin for the Management of Periodontitis. **AAPS PharmSciTech**, v. 17, n. 6, p. 1312-1325, 2016.

KILICARSLAN, M. et al. Preparation and characterization of chitosan-based spray-dried microparticles for the delivery of clindamycin phosphate to periodontal pockets. **Current**



**drug delivery**, v. 11, n. 1, p. 98-111, 2014.

LEE, B. S. et al. A functional chitosan membrane with grafted epigallocatechin-3-gallate and lovastatin enhances periodontal tissue regeneration in dogs. **Carbohydrate Polymers**, v. 151, p. 790-802, 2016a.

LEE, B. S. et al. Controlled-release of tetracycline and lovastatin by poly (d, l-lactide-co-glycolide acid)-chitosan nanoparticles enhances periodontal regeneration in dogs. **International journal of nanomedicine**, v. 11, p. 285, 2016b.

LOTFI, G. et. al. Biological Evaluation (In Vitro and In Vivo) of Bilayered Collagenous Coated (Nano Electrospun and Solid Wall) Chitosan Membrane for Periodontal Guided Bone Regeneration. **Annals of biomedical engineering**, v. 44, n. 7, p. 2132-2144, 2016.

MIRANDA, D. G. et. al. A chitosan- hyaluronic acid hydrogel scaffold for periodontal tissue engineering. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, 2015.

MOTA, J. et al. Chitosan/bioactive glass nanoparticle composite membranes for periodontal regeneration. **Acta Biomaterialia**, v. 8, n. 11, p. 4173-4180, 2012.

PENG, P.C. et al. Assessment of Photodynamic Inactivation against Periodontal Bacteria Mediated by a Chitosan Hydrogel in a 3D Gingival Model. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 11, p. 1821, 2016.

QASIM, S. B. et al. Freeze gelled porous membranes for periodontal tissue regeneration. **Acta biomaterialia**, v. 23, p. 317-328, 2015.

QASIM, S. B. et. al. Potential of electrospun chitosan fibers as a surface layer in functionally graded GTR membrane for periodontal regeneration. **Dental Materials**, v. 33, n. 1, p. 71-83, 2017.

QIU-XIA, J. I. et al. An in vitro evaluation of the antibacterial activity of chitosan-based thermosensitive hydrogel against periodontal pathogens. **Shanghai Journal of Stomatology**, v. 18, n. 4, 2009.

SHALUMON, K. T. et al. Effect of incorporation of nanoscale bioactive glass and hydroxyapatite in PCL/chitosan nanofibers for bone and periodontal tissue engineering. **Journal of biomedical nanotechnology**, v. 9, n. 3, p. 430-440, 2013.

SONG, J. et al. Antibacterial effect of the carboxymethyl chitosan zinc peptide on several periodontal pathogens in vitro. **Chinese journal of stomatology**, v. 50, n. 7, p. 413-417, 2015.

SORAN, Z.; AYDIN, R. S. T.; GÜMÜŞDERELIOĞLU, M.. Chitosan scaffolds with BMP-6 loaded alginate microspheres for periodontal tissue engineering. **Journal of microencapsulation**, v. 29, n. 8, p. 770-780, 2012.





XIN-BO, Y. U. et al. Cytocompatibility of chitosan-based thermosensitive hydrogel to human periodontal ligament cell. **Shanghai Journal of Stomatology**, v. 21, n. 6, 2012.

XU, C. et al. Chitosan as a barrier membrane material in periodontal tissue regeneration. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 100, n. 5, p. 1435-1443, 2012.

YAN, X. Z. et al. Periodontal tissue regeneration using enzymatically solidified chitosan hydrogels with or without cell loading. **Tissue Engineering Part A**, v. 21, n. 5-6, p. 1066-1076, 2014a.

YAN, X. Z. et al. Enzymatic control of chitosan gelation for delivery of periodontal ligament cells. **Macromolecular bioscience**, v. 14, n. 7, p. 1004-1014, 2014b.

ZANG, S. et al. A comparison of physicochemical properties of sterilized chitosan hydrogel and its applicability in a canine model of periodontal regeneration. **Carbohydrate polymers**, v. 113, p. 240-248, 2014.

ZHANG, Y. F. et al. Three-dimensional nanohydroxyapatite/chitosan scaffolds as potential tissue engineered periodontal tissue. **Journal of biomaterials applications**, v. 21, n. 4, p. 333-349, 2007.

