



**UnB**

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CEILÂNDIA  
CURSO DE FARMÁCIA**

**LEONARDO JOSÉ DE OLIVEIRA DE ARAÚJO**

**DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS FILMÓGENOS POLIMÉRICOS PARA  
LIBERAÇÃO SUSTENTADA DE FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA  
DOENÇA PERIODONTAL**

**BRASÍLIA  
2015**

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CEILÂNDIA  
CURSO DE FARMÁCIA**

**LEONARDO JOSÉ DE OLIVEIRA DE ARAÚJO**

**DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS FILMÓGENOS POLIMÉRICOS PARA  
LIBERAÇÃO SUSTENTADA DE FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA  
DOENÇA PERIODONTAL**

**BRASÍLIA  
2015**

**LEONARDO JOSÉ DE OLIVEIRA DE ARAÚJO**

**DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS FILMÓGENOS POLIMÉRICOS PARA  
LIBERAÇÃO SUSTENTADA DE FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA  
DOENÇA PERIODONTAL**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado como requisito parcial para  
obtenção do grau de Farmacêutico, na  
Universidade de Brasília – Faculdade de  
Ceilândia.

---

**Orientadora: Profa. Dra. Camila Alves Arede**

**BRASÍLIA  
2015**

**LEONARDO JOSÉ DE OLIVEIRA DE ARAÚJO**

**DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS FILMÓGENOS POLIMÉRICOS PARA  
LIBERAÇÃO SUSTENTADA DE FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA  
DOENÇA PERIODONTAL**

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientadora: Profa. Dra. Camila Alves Arede  
(Universidade de Brasília)

---

Profa. Dra. Lívia Cristina Lira de Sá Barreto  
(Universidade de Brasília)

---

Ms. Breno Noronha Matos  
(Universidade de Brasília)

**BRASÍLIA**  
**2015**

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente, agradeço a Deus pela realização de um sonho que antes era tão almejado por mim. Ter feito o curso de Farmácia na Universidade de Brasília foi, sem dúvida, um dos momentos mais marcantes em minha vida. A Ele ainda sou grato por me guiar nesses 5 anos, nos momentos bons e nos difíceis também.

Agradeço ainda ao corpo docente da instituição, que contribuiu de forma singular para o meu crescimento tanto pessoal como profissional. Em especial, à minha orientadora, Profa. Dra. Camila Alves Arede, pela ajuda e paciência em minha etapa final de curso.

Aos técnicos do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia (UnB/FCE) e do Laboratório de Farmacotécnica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP (FCFRP/USP), que se mostraram sempre dispostos a me ajudar.

Aos meu pais, Cláudia e Edil, o meu eterno respeito e gratidão. Obrigado pelo amor incondicional e por estarem presentes em minha vida, me encorajando a seguir em frente e sempre vencer. É uma honra poder partilhar essa fase com vocês!!!

Às minhas irmãs, Ana Clara e Bruna Elen, obrigado pela torcida positiva e pelos momentos de descontração.

Dedico este trabalho também aos meu avós paternos e avó materna (Ruth, Edil e Dalva, respectivamente), que mesmo distantes, cuidam de mim e guiam meus passos lá do Céu. No entanto, vô Edson tem os representado muito bem aqui na Terra, e a ele também deixo minha homenagem.

Enfim, um muito obrigado aos colegas de faculdade que de alguma maneira contribuíram para a minha formação acadêmica e me acompanharam durante essa jornada, e aos novos amigos que fiz e agora levo pra vida.

## RESUMO

A doença periodontal é um grupo de doenças inflamatórias de origem infecciosa, incluindo a gengivite e a periodontite, que afetam os tecidos de sustentação do dente. A placa bacteriana ou biofilme microbiano que se acumula ao redor dos dentes e penetra o sulco gengival é o agente etiológico primário desta doença. O tratamento convencional consiste de debridamento radicular, associado ou não ao uso de antimicrobianos de ação sistêmica, o que implica altas doses, porém com eficácia reduzida; efeitos adversos e não adesão ao tratamento por parte do paciente. No final da década de 70 foi proposta a utilização de sistemas de liberação de fármacos intra-bolsa periodontal, visando prolongar e/ou controlar a concentração do fármaco no sítio de aplicação, evitando uma das desvantagens, citada anteriormente, do tratamento convencional. Dentro deste contexto, este trabalho visa o desenvolvimento de sistemas de liberação sustentada para o tratamento da doença periodontal através do desenvolvimento de sistemas filmógenos biodegradáveis. As formulações foram definidas quanto a características físicas e físico-químicas e o sistema foi considerado promissor em função da facilidade de obtenção e do baixo custo das matérias-primas utilizadas.

**Palavras-chave:** Doença periodontal; sistemas filmógenos; sulco gengival; liberação sustentada de fármaco; tratamento.

## ABSTRACT

Periodontal disease is a group of inflammatory diseases of infectious origin, including gingivitis and periodontitis, affecting the tooth supporting tissues. The plaque or biofilm that accumulates around the teeth and penetrates the gingival sulcus is the primary etiological agent of this disease. Conventional treatment consists of root debridement, with or without the use of systemic antimicrobial action, which implies high doses, but with reduced effectiveness; adverse effects and no treatment adherence by the patient. At the end of the 70s it was proposed to use an intra-periodontal pocket's drug delivery system in order to prolong and/or control the concentration of the drug in the application site, avoiding the disadvantages cited above from the conventional treatment. Within this context, this work aims to the developing of the sustained release systems for treating periodontal disease by developing biodegradable film-forming systems. The formulations were defined in terms of physical and physico-chemical properties and the system was considered promising due to the ease to obtain it and the low cost of the raw materials used.

**Keywords:** Periodontal disease; film-forming systems; gingival sulcus; sustained release drug; treatment.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura I.** Constituintes do periodonto (em corte): G - gengiva; PL - ligamento periodontal; AP - osso alveolar e RC - cimento radicular \_\_\_\_\_ 17
- Figura II.** Formação da bolsa verdadeira ou absoluta, devido ao aprofundamento apical da inserção gengival \_\_\_\_\_ 24
- Figura III.** Estrutura dos blocos homopoliméricos M- e G- e dos blocos heteropoliméricos MG-, que constituem a molécula de alginato \_\_\_\_\_ 30
- Figura IV.** Representação esquemática da reticulação da pectina. Presença de grupamentos fosfatos na cadeia do polissacarídeo e formação de reticulação entre as cadeias poliméricas, com ligações inter e intramoleculares \_\_\_\_\_ 32
- Figura V.** Modelo "Egg-box" de reticulação de polissacarídeos com íons cálcio \_\_\_ 32
- Figura VI.** Filmes de alginato ou pectina, adicionados ou não de HPMC \_\_\_\_\_ 39
- Figura VII.** Espessura dos filmes de alginato ou pectina, com ou sem HPMC, em milímetros. Os valores de coeficiente variação das medidas de espessura foram: 20,09% para a pectina simples, 23,38% para o alginato simples, 23,83% e 14,13% para os filmes de pectina e alginato contendo HPMC, respectivamente \_\_\_\_\_ 40
- Figura VIII.** Filmes simples de alginato ou pectina retirados da estufa, a 45°C, após 5h do início do processo de secagem \_\_\_\_\_ 41
- Figura IX.** Tensão na ruptura (mPa) dos filmes de alginato ou pectina, com ou sem HPMC \_\_\_\_\_ 41
- Figura X.** Porcentagem de alongamento (%) dos filmes de alginato e pectina, com ou sem HPMC \_\_\_\_\_ 42

**Figura XI.** Resistência dos filmes a 5 minutos de imersão em soluções de  $\text{CaCl}_2$  na faixa de concentração de 0,085 a 5,9M e em tampão TRIS-HCl pH 7,0 representadas pelas barras em azul e verde, respectivamente \_\_\_\_\_ 44

**Figura XII.** Ganho de massa em porcentagem do filme de pectina sem HPMC reticulado com soluções de  $\text{CaCl}_2$  na faixa de concentração de 0,0850 à 5,9M após imersão em tampão TRIS-HCl pH 7,0 por 5 min (10 concentrações) \_\_\_\_ 45

**Figura XIII.** Ganho de massa em porcentagem do filme de alginato sem HPMC reticulado com soluções de  $\text{CaCl}_2$  na faixa de concentração de 0,0850 à 2,0 M após imersão em tampão TRIS-HCl pH 7,0 por 5 min (6 concentrações). “Insert”: Eixo x com escala de 0 à 2,5 M \_\_\_\_\_ 45

**Figura XIV.** Ganho de massa em porcentagem do filme de alginato com HPMC reticulado com soluções de  $\text{CaCl}_2$  na faixa de concentração de 0,0850 à 2,7 M após imersão em tampão TRIS-HCl pH 7,0 por 5 min (7 concentrações). “Insert”: Eixo x com escala de 0 à 3,0 M \_\_\_\_\_ 46

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro I.</b> Classificação das doenças periodontais, segundo a <i>American Academy of Periodontology (AAP)</i> , 1989 _____	20
<b>Quadro II.</b> Classificação das doenças periodontais, 1993 _____	21
<b>Quadro III.</b> Classificação atual das doenças periodontais, 1999 _____	21
<b>Quadro IV.</b> Classificação das bactérias comumente encontradas no periodonto ___	26

## LISTA DE TABELAS

**Tabela I.** Composição dos hidrogéis de alginato ou pectina \_\_\_\_\_ 35

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DA LITERATURA	17
2.1. O periodonto normal	17
2.2. Etiopatogênese da doença periodontal	19
2.2.1. Classificação das doenças periodontais	20
2.2.2. A bolsa periodontal	23
2.2.3. Desenvolvimento da placa dental	25
2.2.4. Tratamento da doença periodontal	27
2.3. Polímeros formadores de filmes	28
2.3.1. Pectina	28
2.3.2. Alginato	29
2.3.3. Reticulação	30
3. JUSTIFICATIVA	33
4. OBJETIVOS	34
4.1. Objetivo geral	34
4.2. Objetivos específicos	34
5. MÉTODOS	35
5.1. Formulação dos filmes	35
5.1.1. Preparo dos hidrogéis	35
5.1.2. Preparo dos filmes	35
5.1.3. Espessura dos filmes	36
5.1.4. Avaliação das propriedades de tensão e deformação	36
5.1.5. Reticulação dos filmes com cálcio	36
5.1.6. Capacidade de intumescimento	36
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	38

6.1. Formulação dos filmes _____	38
6.1.1. Preparo dos hidrogéis _____	39
6.1.2. Preparo dos filmes _____	39
6.1.3. Espessura dos filmes _____	39
6.1.4. Avaliação das propriedades de tensão e deformação _____	41
6.1.5. Reticulação dos filmes com cálcio _____	43
6.1.6. Capacidade de intumescimento _____	44
7. CONCLUSÃO _____	47
8. REFERÊNCIAS _____	48

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças periodontais são um grupo diversificado de entidades clínicas, descritas como patologias de natureza multifatorial, nas quais a indução de um processo inflamatório resulta na destruição do aparelho de fixação, na perda do osso alveolar e, se não for tratada, na perda da unidade dentária. Tudo isso é resultado de uma interação complexa entre microrganismos patogênicos e o sistema de defesa do hospedeiro, cujo desenvolvimento pode ser alterado por fatores locais, condições adquiridas (doenças sistêmicas) ou fatores genéticos (SCHENKEIN, 2013).

É a causa mais frequente de perdas dentárias em humanos e é a doença de maior prevalência associada à cavidade oral e à perda óssea (ASSUMA et al, 1998).

De acordo com o censo norte americano de 1990, cerca de 40% da população adulta tinha alguma doença periodontal, com prevalência maior que a de câncer, doenças cardíacas e artrite, representando um gasto de aproximadamente 18 bilhões de dólares anuais (SOUTHARD; GODOWSKI, 1998). A incidência é maior (duas a três vezes) em pessoas portadoras de diabetes tipo I (SALVI et al., 1998; STEIN et al., 2006).

Segundo SUKEKAVA e ARAÚJO, no Brasil, em 1998, cerca de 70% das pessoas adultas apresentavam problemas nas gengivas, resultando desde a perda do dente até problemas cardíacos graves. Dentre os pacientes com endocardite bacteriana, em 40% deles a causa primária era a má higienização bucal. A doença periodontal, além de ser considerada fator de risco para doenças cardiovasculares, incluindo o infarto (BECK et al., 1996; HERZBERG; MEYER, 1996; OFFENBACHER et al., 1999), também tem sido associada ao parto prematuro (LOPEZ; SMITH; GUTIERREZ, 2002).

A gengivite, estágio moderado da doença, é causada pelo acúmulo de placa supragengival e a inflamação é restrita aos tecidos gengivais, caracterizada por intumescimento, vermelhidão e sangramento da gengiva, quando tocada. A periodontite, estágio mais severo, é caracterizada por uma alteração grande da microflora, sendo que as alterações inflamatórias se estendem a tecidos mais profundos, o que pode levar ao rompimento do ligamento do tecido conectivo à superfície da raiz do dente e migração apical do epitélio juncional e,

consequentemente, a recessão gengival, formação de bolsa, perda alveolar e aumento da mobilidade do dente (MEDLICOTT et al., 2004).

Como é evidente a especificidade da placa dental em relação à infecção na doença periodontal (GABARRA, 2002), o combate emergente às bactérias, a adequação do meio e a prevenção são fatores primordiais na restituição da saúde, visto que o tempo torna o tratamento progressivamente mais difícil, necessitando de procedimentos terapêuticos cada vez mais agressivos e complexos (LOESCHE, 1976; SLOTS, 1976; ADDY, 1986; GREENSTEIN et al., 1986; QUEE, 1989; WILLIAMS; HOWELL, 1993; MEDLICOTT et al., 1994; NEWMAN, 1995).

Atualmente, a terapia continua a ser direcionada principalmente ao controle bacteriano no local da inflamação. Ao contrário de outras infecções em que o tratamento se correlaciona com a eliminação total do patógeno agressor, o sucesso do tratamento desta infecção polimicrobiana não ocorre deste modo, mas sim por uma alteração em nível de simbiose e/ou homeostase entre bactérias ofensivas e “resposta defensiva” do hospedeiro (KORNMAN, 1999).

Vários antibióticos foram testados ao longo do tempo e coadunados ao tratamento das doenças periodontais e até mesmo utilizados como monoterapia independente da técnica mecânica, dentre os quais se destacam: o metronidazol, a tetraciclina, a minociclina e a doxicilina (MIANI, 2010). O primeiro, por exemplo, foi desenvolvido em 1957 e, em 1962, sua utilização com finalidade odontológica promoveu a cura da gengivite ulcerativa aguda ao combater uma infecção causada por *Trichomonas vaginalis* (MIANI, 2010; SHIFROVITCH et al., 2009).

Os antibióticos com atuação local diminuem muitas preocupações associadas a reações adversas de antibióticos sistêmicos e permite que o fármaco atinja um sítio específico (GOODSON, 1989), mantendo sua atividade por períodos suficientes para ter efeitos bactericidas ou bacteriostáticos sobre patógenos invasivos. Considerando que o fluido crevicular gengival é capaz de ser substituído 40 vezes em 1h, a droga deve ser idealmente “de fundo” (retido nas superfícies da raiz) ou incorporada em uma formulação de liberação controlada ou lenta (MOMBELLI, 2003).

Estudos demonstram que alguns polímeros são mais adequados para uso em preparações destinadas à cavidade bucal em virtude da sua capacidade de adesão ao tecido mucoso e outras interações com as condições locais, liberando o princípio ativo (BRUSCHI et al., 2006; MAGNUSSON, 1998).

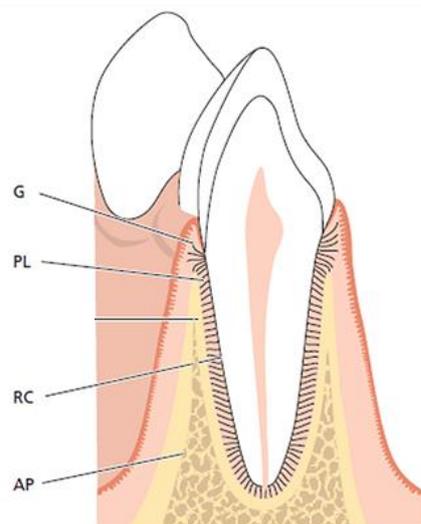
Nas últimas décadas, o tratamento com sistemas de liberação de fármaco intra-bolsa periodontal tem sido otimizado e intensamente pesquisado. Eles têm como objetivo fundamental manter concentrações efetivas de um agente terapêutico no local de aplicação por um longo período de tempo (BRUSCHI et al., 2006). Numerosas matérias-primas e diferentes formas de apresentação desses sistemas de liberação são desenvolvidas, sendo indispensável uma posterior avaliação do comportamento e potencial eficácia dos mesmos (MIANI, 2010).

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. O periodonto normal

O periodonto (do latim: peri – ao redor de, odonto – dente) refere-se a um conjunto de estruturas teciduais específicas de revestimento e de sustentação dos dentes. Do ponto de vista funcional, ele pode ser dividido em: periodonto de proteção – composto pela gengiva (G) – e periodonto de fixação – composto pelo ligamento periodontal (PL), osso alveolar (AP) e cemento radicular (RC) (LINDHE; KARRING; ARAÚJO, 2005). Cada um desses componentes possui peculiaridades quanto à localização, arquitetura tecidual e composição química e bioquímica, mas todos desempenham sua função de forma interdependente. A Figura I é uma representação esquemática dos constituintes do periodonto.

**Figura I.** Constituintes do periodonto (em corte): G - gengiva; PL - ligamento periodontal; AP - osso alveolar e RC - cemento radicular



**Fonte:** LINDHE; KARRING; ARAÚJO, 2005.

A membrana mucosa, que envolve de modo contínuo quase toda a cavidade oral, atua separando e protegendo os tecidos e órgãos mais profundos da boca contra populações de microrganismos que se instalam habitualmente nesta região. Ao ser classificada em três zonas, a mucosa mastigatória – que inclui a gengiva e o palato

duro – recobre as áreas expostas às forças mecânicas de compressão e de atrito impostas pela mastigação; a mucosa especializada – que reveste o dorso da língua – é essencial para a percepção do sentido do paladar, e a mucosa de revestimento recobre a parte restante da cavidade bucal (CARRANZA et al, 2012).

A gengiva é a parte da mucosa mastigatória localizada nas imediações do dente, circundando sua porção cervical. É uma membrana composta por tecido epitelial estratificado pavimentoso e tecido conjuntivo subjacente, também chamado de lâmina própria, que firma os dentes nos ossos maxilar e mandibular. Duas partes da gengiva podem ser diferenciadas: a não inserida e a inserida (LINDHE; KARRING; ARAÚJO, 2005).

A primeira, também chamada de marginal ou livre, apresenta coloração rósea, superfície lisa e opaca, consistência firme, espessura em torno de 1mm e é frequentemente arredondada, de modo a formar uma pequena invaginação entre o dente – denominada sulco gengival. Quando uma sonda periodontal é inserida nesta depressão linear rasa e depois forçada, apicalmente, na direção da junção cimento-esmalte, o tecido gengival é separado do dente e uma “bolsa” se mantém aberta artificialmente. Portanto, o sulco gengival – com seu formato em “V”, limitado de um lado pela superfície dentária e do outro pelo recobrimento epitelial da gengiva livre – constitui um ambiente ideal para a instalação de bactérias patogênicas. O que se espera, em condições normais ou clinicamente sadias, é uma gengiva em contato íntimo com a superfície do esmalte (CARRANZA et al, 2012). Logo, a determinação da profundidade do sulco gengival pode ser um importante parâmetro diagnóstico.

A segunda estende-se em direção apical até a junção mucogengival, onde se torna contínua com a mucosa alveolar. Apresenta textura firme e tom róseo, e está firmemente inserida no osso alveolar e cimento por meio de fibras do tecido conjuntivo. Portanto, é comparativamente imóvel em relação aos tecidos subjacentes (CARRANZA et al, 2012).

O ligamento periodontal, que pode variar de 0,2 - 0,4mm de largura, é contínuo ao tecido conjuntivo frouxo gengival e comunica-se com os espaços medulares ali presentes por meio de canais ricamente vascularizados – canais de Volkmann. Ao se incluir no espaço entre a raiz do dente e a parede interna do osso alveolar propriamente dito, as fibras de Sharpey – unidades de natureza colágena, dispostas em feixes, e elementares ao ligamento periodontal – sofrem uma significativa

calcificação. Tais feixes de fibras permitem que forças exercidas na mordida e mastigação na área de alta atividade biomecânica sejam amortecidas, distribuídas e suportadas pelos dentes (CARRANZA et al, 2012).

O osso alveolar é a parte da maxila e da mandíbula que forma e dá suporte aos alvéolos dentários. Em conjunto com o cimento radicular e o ligamento periodontal, ele constitui o aparelho de inserção dos dentes, cuja função principal é distribuir e absorver as forças geradas, por exemplo, pela mastigação (LINDHE; KARRING; ARAÚJO, 2005).

Como os processos alveolares se desenvolvem e sofrem remodelamento com a formação e erupção dos dentes, eles podem ser considerados estruturas ósseas dependentes, e estão sujeitos à atrofia em caso de perda do elemento dentário (CARRANZA; NEWMAN, 1996). Sendo assim, o tamanho, a forma, a localização e a função dos dentes determinam sua morfologia.

O cimento radicular é um tecido mesenquimal especializado, mineralizado e avascular, que reveste as superfícies radiculares e, ocasionalmente, pequenas porções das coroas dos dentes (LINDHE; KARRING; ARAÚJO, 2005).

Assim, uma compreensão clara e definida da anatomia e histofisiologia periodontal é de fundamental relevância para distinguir as características normais deste complexo tecidual e suas possíveis patologias.

## **2.2. Etiopatogênese da doença periodontal**

O periodonto responde à múltiplos estímulos mediados por processos inflamatórios agudos e crônicos, que são divididos em duas categorias principais: gengivites e periodontites (MEZZOMO; OPPERMANN; , 1997).

Na doença periodontal, tem-se como fator etiológico principal a placa microbiana. Sua patogênese envolve a resposta inflamatória e imunológica do tecido do hospedeiro, que resulta na destruição dos tecidos de proteção (gengivite) e de sustentação (periodontite) dos dentes (LINDHE; KARRING; ARAÚJO, 2005; MARTINS; MARTINS, 2007).

A placa microbiana é vista atualmente como um biofilme que se forma no sulco gengival, sendo constituída por micro-organismos comensais e periodontopatogênicos e seus produtos, que agredem o epitélio sulcular e

desencadeiam uma resposta inflamatória no tecido conjuntivo subjacente, contribuindo para a iniciação e progressão da enfermidade. Esta, então, não é motivada por apenas um micro-organismo, e sim resultado de uma infecção mista, sendo a sua composição responsável pelo grau do dano que ocorrerá no tecido (PAGE; KORNMAN, 1997; BARTOLD; NARAYANAN, 2006; FENG; WEINBERG, 2006; KINANE; PETERSON; STATHOPOULOU, 2006).

### 2.2.1. Classificação das doenças periodontais

As classificações das doenças periodontais passaram por várias modificações ao longo dos anos, e isso se justifica pelo fato do conhecimento científico e suas técnicas serem dinâmicas. Logo, alguns conceitos foram redefinidos para acompanhar os avanços e as descobertas inovadoras da área (NOVAK, 2002).

Tanto a de 1989, apresentada em um Workshop Mundial promovido pela *American Academy of Periodontology* (AAP) (Quadro I) quanto a de 1993, do Workshop Europeu de Periodontologia (Quadro II) foram amplamente aceitas e utilizadas pela comunidade científica e clínicos em todo o mundo (ARMITAGE, 1999).

**Quadro I.** Classificação das doenças periodontais, segundo a *American Academy of Periodontology* (AAP), 1989

I. Periodontite do adulto
II. Periodontite de estabelecimento precoce
A. Periodontite pré-puberdade
1. Generalizada
2. Localizada
B. Periodontite juvenil
1. Generalizada
2. Localizada
C. Periodontite de rápida progressão
III. Periodontite associada a doenças sistêmicas
IV. Periodontite ulcerativa necrosante
V. Periodontite refratária

**Fonte:** *American Academy of Periodontology* (AAP), 1989.

**Quadro II.** Classificação das doenças periodontais, 1993

<b>I. Gengivite</b>	<b>II. Periodontite</b>
A. Gengivite por placa bacteriana	A. Periodontite do adulto
1. Não agravada	1. Não agravada
2. Agravada sistemicamente	2. Agravada sistemicamente
Hormônios sexuais	B. Periodontite de estabelecimento precoce
Doenças sistêmicas	1. Localizada
Drogas	Anormalidade do neutrófilo
B. Gengivite ulcerativa necrosante	2. Generalizada
1. Determinantes sistêmicos	Anormalidade do neutrófilo
2. Relacionada com o HIV	Imunodeficiência
C. Gengivite não relacionada com placa	3. Relacionada com doenças sistêmicas
1. Associada a doenças dermatológicas	4. Determinantes sistêmicos desconhecidos
2. Alérgica	C. Periodontite ulcerativa necrosante
3. Infeciosa	1. Determinantes sistêmicos
	2. Relacionada com o HIV
	3. Relacionada com a nutrição
	D. Abscesso periodontal

**Fonte:** CONDE, 2003.

No entanto, a classificação mais recente (Quadro III) – também baseada em princípios científicos – e internacionalmente aceita por um consenso de formadores de opinião das doenças e condições que afetam os tecidos do periodonto foi discutida e apresentada em 1999 no *International Workshop for the Classification of the Periodontal Diseases*, organizado pela *American Academy of Periodontology (AAP)*.

**Quadro III.** Classificação atual das doenças periodontais, 1999

<b>Doenças Gengivais</b>	
<b>Induzidas por placa</b>	<b>Não induzidas por placa</b>
I. Doenças gengivais associadas apenas à placa	I. Doenças gengivais de origem bacteriana
A. Sem fatores locais	A. Associada à <i>Neisseria gonorrhoea</i>
B. Com fatores locais	B. Associada à <i>Treponema pallidum</i>

II. Doenças gengivais modificadas por fatores sistêmicos	C. Associada à <i>Streptococcus sp</i>
A. Associada ao sistema endócrino	D. Outros
1. Puberdade	II. Doenças gengivais de origem viral
2. Ciclo menstrual	A. Infecções por herpes
3. Gravidez	B. Outros
4. Diabetes Mellitus	III. Doenças gengivais de origem fúngica
B. Associada à discrasias sanguíneas	A. Infecções por <i>Cândida sp</i>
1. Leucemia	B. Eritema gengival linear
2. Outros	C. Histoplasmose
III. Doenças gengivais modificadas por medicamentos	D. Outros
A. Hiperplasias influenciadas por drogas	IV. Lesões gengivais de origem genética
B. Gengivites influenciadas por drogas	A. Fibromatose gengival hereditária
1. Associada a contraceptivos orais	B. Outras
2. Outros	V. Manifestações de condições sistêmicas
IV. Doenças gengivais modificadas por desnutrição	A. Alterações mucocutâneas
A. Deficiência de vitamina C	B. Reações alérgicas
B. Outros	VI. Lesões traumáticas
	VII. Reações de corpo estranho
	VIII. Outras não especificadas
<b>Doenças Periodontais</b>	
I. Periodontite crônica	IV. Doenças periodontais necrosantes
II. Periodontite agressiva	A. Gengivite ulcerativa necrosante
III. Periodontite como manifestação de doenças sistêmicas	B. Periodontite ulcerativa necrosante
A. Associada a discrasias sanguíneas	V. Abscessos periodontais
1. Neutropenia adquirida	A. Abscesso gengival
2. Leucemias	B. Abscesso periodontal
3. Outros	C. Abscesso pericoronário
B. Associada a distúrbios genéticos	VI. Periodontite associada a lesões endodônticas
1. Neutropenia cíclica e familiar	VII. Condições e deformidades congênitas ou adquiridas

2. Síndrome de Down	A. Fatores modificadores locais da doença gengival ou periodontal, relacionados com dente
3. Deficiência de adesão leucocitária	1. Fatores anatômicos dentais
4. Síndrome de Papillon-Lefèvre	2. Restaurações/Aparelhos dentais
5. Síndrome de Chediak-Higashi	3. Fraturas radiculares
6. Síndrome de histiocitose	4. Reabsorção radicular cervical e deslocamento do cimento
7. Doença de acúmulo de glicogênio	B. Deformidades e condições muco gengivais ao redor do dente
8. Agranulocitose infantil genética	C. Deformidades e condições muco gengivais em rebordos edêntulos
9. Síndrome de Cohen	D. Trauma oclusal
10. Síndrome de Ehlers-Danlos	
11. Hipofosfatasia	
12. Outras	
C. Outras não especificadas	

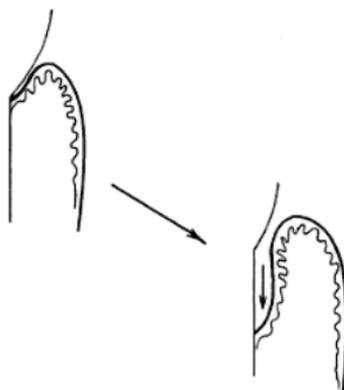
**Fonte:** DIAS; PIOL; ALMEIDA, 2006.

Sendo assim, adotar um sistema de classificação global, padronizado e satisfatório viabiliza um diagnóstico, um plano de tratamento e uma previsão de prognóstico corretos. Além disso, a academia científica também se beneficia ao ordenar e comparar resultados obtidos dentre os numerosos estudos já realizados.

### 2.2.2. A bolsa periodontal

Uma das características mais importantes da doença periodontal é a presença do sulco gengival patologicamente aprofundado, que pode ser formado pelo movimento coronal da gengiva marginal, pelo deslocamento apical da inserção gengival (Figura II), ou por uma combinação dos dois processos anteriores (SZNAJDER, 1996).

**Figura II.** Formação da bolsa verdadeira ou absoluta, devido ao aprofundamento apical da inserção gengival



**Fonte:** SZNAJDER, 1996.

A formação da bolsa periodontal e o seu aprofundamento gradual leva à destruição dos tecidos periodontais de suporte e a perda e esfoliação dos dentes.

Nada mais é do que um reservatório de placa – correspondente ao espaço que se forma entre o epitélio gengival e o cemento do dente – no qual se cria um modelo de retroalimentação em que, uma vez formada, permite a acumulação de mais placa que, por sua vez, enraíza ainda mais a bolsa, e assim sucessivamente (SZNAJDER, 1996).

Geralmente a profundidade do sulco gengival é menor que 3mm. Na doença periodontal, com a migração do epitélio juncional em direção à raiz, essa profundidade pode variar de 4 a 12mm (MEDLICOTT et al., 2004). Tanto o sulco gengival quanto a bolsa periodontal são constantemente lavados pelo fluido crevicular ou fluido gengival. Este flui a partir do tecido gengival, passa pelo sulco gengival e cai na cavidade oral. Sua composição é semelhante à do plasma, mas seus constituintes estão em menor concentração. Normalmente, o volume de fluido crevicular encontrado no sulco gengival é 0,04  $\mu$ L e seu fluxo é de 0,03  $\mu$ L/min. Na bolsa periodontal esse volume e esse fluxo aumentam para 0,5  $\mu$ L e 0,5  $\mu$ L/min respectivamente (HATTING; HO, 1980), podendo chegar a 150  $\mu$ L/h (STEINBERG; FRIEDMAN, 1988).

Clinicamente, as bolsas periodontais podem sugerir como sinais: parede gengival com graus variados de descoloração roxo-azulada, flacidez, superfície lisa e brilhante, afundamento à compressão, vermelhidão da zona vertical da gengiva

marginal para a mucosa alveolar, sangramento e mobilidade dentária; e sintomas como dor localizada ou dor "profunda no osso" (CARRANZA et al, 2012).

### 2.2.3. Desenvolvimento da placa dental

Mais de 500 espécies bacterianas distintas podem ser encontradas na cavidade oral, e vários podem ser os locais de colonização, principalmente nas regiões onde a higiene bucal se torna dificultada. Nesse contexto, elas não se apresentam de forma livre, mas sim como um biofilme – entidade complexa de microrganismos, nas suas mais variadas formas (gram-positivas, gram-negativas, aeróbias, anaeróbias etc.) – ligado à superfície dentária (BALEJO et al, 2014).

Algumas bactérias, como as do gênero *Streptococos* e *Actinomicetos spp.*, são as responsáveis por iniciar os processos de coagregação e coadesão interbacteriana, com conseqüente formação da placa patogênica. Isso se justifica pelo fato delas possuírem mecanismos que as tornam capazes de se ligar à uma película formada por glicoproteínas, que são substâncias produzidas na saliva do hospedeiro que se adsorvem à superfície do dente por interações do tipo iônica (GUTHMILLER; BRODGEN, 2002).

Tal biofilme pode ser supra ou subgingival, e pode ser diferenciado em termos de pH, potencial redox e disponibilidade de nutrientes. Além disso, influências salivares que têm um determinado impacto sobre a microbiota de um sítio não tem a mesma influência sobre as bactérias do outro.

No biofilme supragingival, encontram-se principalmente bacilos e cocos gram-positivos, facultativos e fermentativos, enquanto na formação do biofilme subgingival tem-se a substituição progressiva por bacilos e cocos predominantemente gram-negativos, anaeróbicos e com capacidade proteolítica, além das espiroquetas (Quadro IV). Estes últimos micro-organismos compreendem o chamado grupo vermelho – patógenos dotados de alta capacidade lesiva (PAGE; KORNMAN, 1997; SEYMOUR; TAYLOR, 2004; KINANE; PETERSON; STATHOPOULOU, 2006).

Dentre tantos gêneros de importância propostos no desenvolvimento de alguma forma de periodontite, pode-se incluir: *Treponema*, *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Capnocytophaga*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium*, *Actinobacillus* e *Eikenella* (WOLFF; DAHLEN; AEPPLI, 1994).

**Quadro IV.** Classificação das bactérias comumente encontradas no periodonto

		<b>Facultativas</b>	<b>Anaeróbias</b>
<b>Gram -</b>	<b>Bacilos imóveis</b>	<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> , <i>Capnocytophaga ochraceus</i> , <i>Eikenella corrodens</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Bacteroides forsythus</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Leptotrichia buccalis</i>
	<b>Bacilos móveis</b>	<i>Campylobacter (Wolinella recta)</i>	<i>Selenomonas</i>
	<b>Cocos</b>		<i>Veillonella alcalescens</i>
	<b>Espiroquetas</b>		<i>Treponema denticola</i>
<b>Gram +</b>	<b>Bacilos irregulares</b>	<i>Actinomyces viscosus</i> , <i>israelii e naeslundii</i> , <i>Corynebacterium matruchotii</i>	<i>Eubacterium</i>
	<b>Bacilos retos</b>	<i>Lactobacillus</i>	
	<b>Cocos</b>	<i>Streptococcus</i>	<i>Peptostreptococcus micros</i>

**Fonte:** REDIGUIERI, 2008.

Dois mecanismos podem explicar como as bactérias presentes na placa periodontal são capazes de modular a resposta imune do hospedeiro para promover sua colonização, replicação e invasão, e eles se baseiam, basicamente, na produção de fatores destrutivos (SEYMOUR; HEASMAN, 1992).

Um diz que à medida que os micro-organismos periodontopatogênicos se multiplicam e liberam enzimas proteolíticas (ex.: hialuronidase, colagenase, nuclease, hemolisina, coagulase, sulfatase, glicuronidase etc.), ocorre um dano direto sobre os tecidos, ou seja, há inicialmente a quebra da barreira epitelial. Desta forma, eles

atingem o tecido conjuntivo subjacente ativando uma resposta inflamatória (LOESCHE et al., 1985; NEWMAN, 1990; SLOTS, 1979).

Já o outro seria pela inativação do sistema imunológico, com conseqüente destruição das células. Isso aconteceria graças a produção de substâncias antigênicas (ex.: endotoxinas/metabólitos tóxicos) que degradariam as imunoglobulinas e o sistema complemento, reduzindo tanto a fagocitose como a morte intracelular das bactérias (LOESCHE et al., 1985; NEWMAN, 1990; SLOTS, 1979).

#### **2.2.4. Tratamento da doença periodontal**

Baseia-se principalmente na terapia mecânica, ou seja, na raspagem e/ou alisamento radicular, com a finalidade de reduzir a massa total de placa. Benefícios deste procedimento incluem: remoção de cálculos e endotoxinas; perturbação do complexo patógeno-hospedeiro; indução de respostas de anticorpos protetores e aumento do número de bactérias benéficas. Por fim, espécies patogênicas específicas são removidas ou reduzidas para níveis que resultam na melhoria da saúde e estabilização clínica em pacientes que se encontram em manutenção periodontal (GUTHMILLER; BRODGEN, 2002).

O chamado debridamento foi demonstrado ser eficaz no tratamento da periodontite crônica sem a utilização concomitante de agentes antimicrobianos sistêmicos ou locais (MOUSQUES; LISTGARTEN; PHILLIPS, 1980).

No entanto, alguns têm sido eficazes e são especificamente recomendados, em conjunto com o debridamento, no tratamento das formas agressivas. Vantagens do uso de antibióticos sistêmicos no tratamento de doenças periodontais incluem o uma ação em vários sítios e reservatórios potenciais (língua, amígdalas e mucosa oral); combate de organismos na base da bolsa periodontal e no tecido, por conta da absorção sistêmica e a biodisponibilidade do medicamento nos tecidos orais, fluido crevicular gengival e saliva; menor custo, se comparado aos antimicrobianos de ação local. As desvantagens incluem resistência bacteriana, efeitos secundários (superinfecções e irritação gastrointestinal, por exemplo), e o fato de que a destruição periodontal é, muitas vezes, localizada em alguns dentes (WINKELHOFF; RAMS; SLOTS, 2000).

Estudos têm mostrado que, em bolsas de profundidade rasa à moderada, uma boa higiene oral pode alterar a flora subgengival para uma similar e compatível com a saúde periodontal (WESTFELT, 1998).

### **2.3. Polímeros formadores de filmes**

Os polímeros se apresentam como materiais ideais para serem usados em formulações destinadas à cavidade bucal. Os sistemas preparados com estas substâncias aderem-se à mucosa, resistem à salivagem e aos movimentos da língua e podem ser tolerados por um período significativo de tempo (DEASY et al., 1991). Polissacarídeos de variadas origens, como pectina e alginato, têm sido indicados para aplicação no desenvolvimento de novos materiais destinados à obtenção de matrizes e formação de películas/revestimento farmacêutico.

Polímeros naturais apresentam grande disponibilidade na natureza, ampla variedade de estruturas, baixo custo de aquisição, alta estabilidade, boa propriedade geleificante, níveis diferenciais de viscosidade, biocompatibilidade, atoxicidade e de fácil modificação química e bioquímica (MAIOR et al., 2008).

#### **2.3.1. Pectina**

A pectina está localizada na parede celular de inúmeras espécies vegetais, sendo responsável pela manutenção da estrutura e sustentação desses organismos. Reconhecida como uma macromolécula natural altamente complexa – em virtude de muita pesquisa acerca do seu modelo estrutural – ela é formada por dezessete monossacarídeos que são organizados, por mais de vinte diferentes ligações, em polissacarídeos que formam uma rede quando unidos (SMART et al., 1984; SCHMIDGALL; HENSEL, 2002).

O esqueleto péctico é constituído quimicamente e predominantemente por monômeros de ácido D-galacturônico ligados em  $\alpha$  (1  $\rightarrow$  4) em sua cadeia linear e, ocasionalmente, pode ser interrompido por monômeros de L-rhaminose em ligações  $\alpha$  (1  $\rightarrow$  2). Ainda assim, outros monômeros também podem integrar as cadeias laterais, como os açúcares neutros L-arabinose, D-xilose e L-fucose (ORONA et al., 2010).

Independente da fonte e do método de extração aplicado, em todas as pectinas naturais os grupos carboxila das unidades de ácido galacturônico – formadores da cadeia principal – estão esterificados, sendo os substituintes mais comuns os grupos metila. Essa substituição é expressa como grau de esterificação (DE), definido pela razão entre os grupamentos esterificados de ácido D-galacturônico e o total de grupamentos deste mesmo monômero presentes na amostra de pectina. O DE inclui outros grupos capazes de promover a esterificação além dos grupos metila, como os grupos acetila (FERNANDEZ, 2001). Saber a quantidade e como se dá a distribuição dos grupos metil-éster na extensão da molécula pode ser fundamental para inferir sobre as propriedades de espessamento, solubilidade, firmeza e coesão deste polímero.

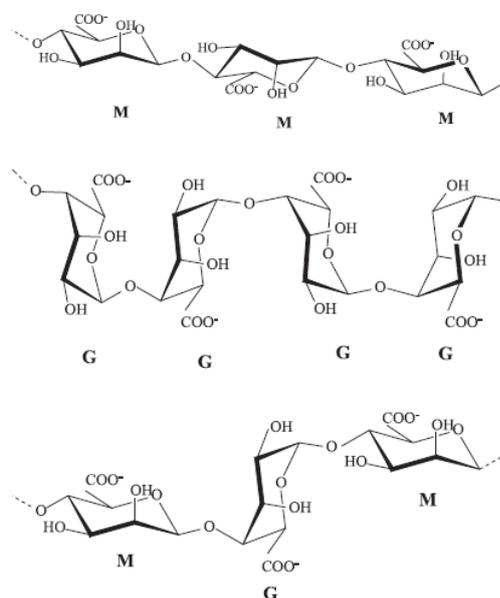
A pectina se mostra útil à produção de filmes biodegradáveis e adesivos e a materiais para implantes. Em função de suas características estruturais e propriedades reológicas, parece ter potencial na elaboração de formulações farmacêuticas e liberação de fármacos *in situ* com mínima degradação (WONG; COLOMBO & SONVICO, 2010).

### **2.3.2. Alginato**

É um polissacarídeo iônico presente em algas marrons, podendo ainda ser encontrado como produto do metabolismo de algumas bactérias. São usados principalmente como aditivos alimentares, espessantes, geleificantes e na liberação controlada de fármacos (RUSSO et al., 2010).

Em termos moleculares, são copolímeros ramificados de resíduos de ácido  $\beta$ -D-manurônico (M) e ácido  $\alpha$ -L-galurônico (G), unidos por ligações (1  $\rightarrow$  4). Estes monômeros podem ser organizados em cadeias consecutivas de resíduos G, de resíduos M, ou cadeias com resíduos alternados de M e G, resultando em vários tipos de estruturas (Figura III) (DRAGET et al, 2006).

**Figura III.** Estrutura dos blocos homopoliméricos M- e G- e dos blocos heteropoliméricos MG-, que constituem a molécula de alginato



**Fonte:** GACESA; RUSSELL, 1990.

Os alginatos possuem a capacidade de se ligarem ionicamente a cátions bivalentes, constituindo a base para suas propriedades de geleificação (AL-MUSA, FARA; BADWAN, 1999). A habilidade do alginato em formar géis na presença de CaCl<sub>2</sub> vem sendo usada em muitas aplicações, incluindo imobilização de células vivas ou no controle da liberação de fármacos e macromoléculas (REMUNAN-LOPEZ, 1996; BODMEIER et al., 2014).

Os alginatos poli-G são mais reativos aos íons Ca<sup>2+</sup>, pois estas cadeias apresentam formato retorcido que favorece a presença de cavidades adjacentes, nas quais se situam os íons cálcio. Géis com maior quantidade de blocos G são duros e costumam apresentar alto valor de tensão na ruptura e grande estabilidade térmica, enquanto que o aumento dos blocos M favorece a formação de géis macios, flexíveis e com poros pequenos. Os blocos MG tendem a formar cadeias flexíveis e são mais solúveis em baixos valores de pH (DRAGET et al., 2006; ONSOYEN et al., 2014).

### 2.3.3. Reticulação

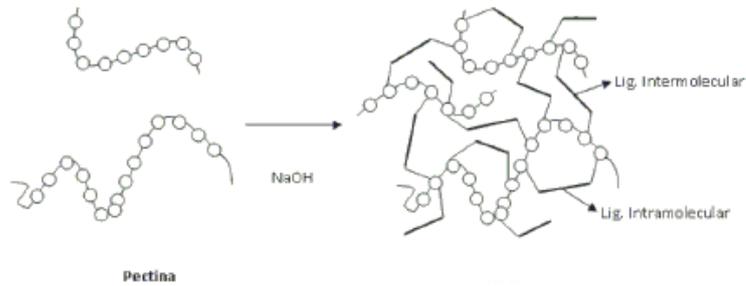
Pectina e alginato são capazes de fazer interações do tipo cadeia-cadeia, formando géis fortes e insolúveis na presença de cátions divalentes, como cálcio. O

processo de reticulação das cadeias de alginato e pectina pode ser conduzido basicamente por dois métodos: 1) Os íons podem ser adicionados diretamente à solução formadora de filme, com posterior secagem em um molde ou 2) podem também ser difundidos para a matriz de um filme já formado, através da imersão em solução (BIERHALZ, 2010).

Nos alginatos, regiões de monômeros de ácido gulurônico em uma molécula podem ser ligadas a uma região similar em outra molécula de alginato por meio de cálcio ou outros cátions polivalentes. O íon cálcio aloja-se nas estruturas de ácido gulurônico assim como ovos em uma caixa, sendo esse modelo comumente conhecido como “Egg-box” (ONSOYEN et al., 2014). A rede do gel e sua homogeneidade dependem da concentração do cátion. Com um excesso de cálcio, uma “caixa de ovos” com múltiplas cadeias na área de geleificação pode ser formada, com propriedades físico-químicas diferentes (PANDEY, KHULLER, 2005).

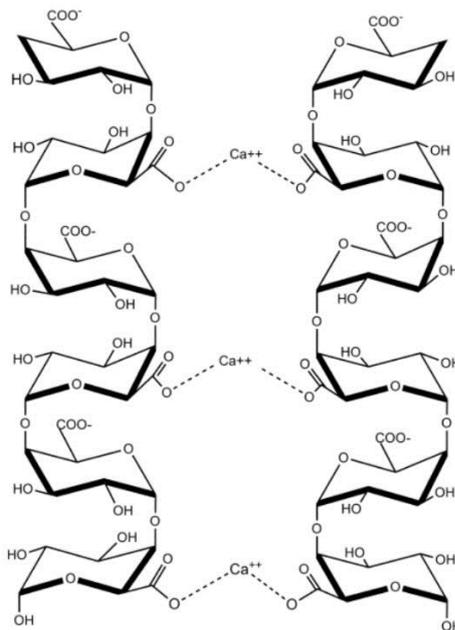
O mecanismo de reticulação das pectinas também se baseia no modelo “Egg-box”. Ele envolve zonas de junção criadas pelas associações ordenadas, lado a lado, de galacturonas, em que sequências específicas do monômero em cadeias paralelas ou adjacentes estão ligadas de forma eletrostática e iônica por meio de grupos carboxila (Figura IV). É geralmente aceito que as junções consistem de dímeros em uma simetria helicoidal, semelhante ao modelo proposto para alginatos. Os átomos de oxigênio dos grupos hidroxila, os átomos de oxigênio do anel e os átomos de oxigênio das unidades de açúcar participam do processo de reticulação através de seus pares de elétrons livres (Figura V) (VILLARREAL et al., 2012). A junção depende da força das ligações eletrostáticas. As ligações são estáveis quando há pelo menos sete grupos carboxila consecutivos no interior de cada cadeia participante. A ocorrência de grupos éster metílicos no esqueleto principal limita a extensão das zonas de junção na formação do gel (SRIAMORNSAK et al., 2012).

**Figura IV.** Representação esquemática da reticulação da pectina. Presença de grupamentos fosfatos na cadeia do polissacarídeo e formação de reticulação entre as cadeias poliméricas, com ligações inter e intramoleculares



**Fonte:** FRANSSEN, 2000.

**Figura V.** Modelo "Egg-box" de reticulação de polissacarídeos com íons cálcio



**Fonte:** VILLARREAL et al., 2012.

### **3. JUSTIFICATIVA**

O tratamento da doença periodontal tem como finalidade a cura do tecido inflamado, a redução do número de bactérias patogênicas e a eliminação da bolsa, e pode ser feito com o uso local ou sistêmico de antimicrobianos. Uma estratégia para aumentar o tempo de liberação do fármaco no local é a utilização de um sistema de liberação sustentada, sendo os filmes uma alternativa.

Diante disso, este trabalho propõe o desenvolvimento – por meio de polímeros derivados de compostos acrílicos e celulósicos – e a avaliação de sistemas filmógenos para liberação sustentada de fármacos que são comumente empregados no tratamento das gengivites e periodontites.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo geral**

Elaborar filmes à base de alginato ou pectina para liberação sustentada de fármacos na doença periodontal.

### **4.2. Objetivos específicos**

- Elaborar filmes com diferentes polímeros;
- Avaliar a compatibilidade entre o adjuvante hidrofílico utilizado na composição dos filmes (hidroxipropilmetilcelulose) e os polímeros escolhidos (alginato ou pectina);
- Caracterizá-los por análise de: espessura; tensão e deformação; reticulação e capacidade de intumescimento;
- Avaliar a compatibilidade dos filmes produzidos com a via de administração, por meio da caracterização física.

## 5. MÉTODOS

### 5.1. Formulação dos filmes

#### 5.1.1. Preparo dos hidrogéis

Os hidrogéis foram preparados a partir de dispersões poliméricas em base aquosa contendo pectina ou alginato, sozinhos ou com a adição do adjuvante hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), tendo como agente plastificante a triacetina (Tabela I). Os polímeros e adjuvantes foram dispersos em água deionizada com o auxílio de um agitador mecânico, a 400 rpm, por cerca de 4 horas, sendo posteriormente adicionado o plastificante, mantendo-se a agitação por 30 minutos adicionais. As dispersões foram então mantidas em banho de ultrassom por 30 minutos para remoção das bolhas de ar e utilizadas para preparo dos filmes.

**Tabela I.** Composição dos hidrogéis de alginato ou pectina

<b>Componente</b>	<b>Porcentagem (%)</b>
<b>Pectina ou alginato</b>	4
<b>Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)</b>	2,4
<b>Triacetina</b>	1,8
<b>Água</b>	1,8

**Fonte:** Própria do autor, 2015.

#### 5.1.2. Preparo dos filmes

Os filmes foram preparados pela técnica de “casting”/evaporação do solvente, depositando massas conhecidas dos hidrogéis em placas de poliestireno (12x12x1,7cm de comprimento, largura e altura, respectivamente) que foram então submetidas à secagem em estufa, a 45°C, por 14 a 16 horas.

### **5.1.3. Espessura dos filmes**

A espessura foi medida com um micrômetro com precisão de 0,01mm ao longo de cada filme. Todos eles foram medidos nas mesmas posições e a média dos valores foi utilizada como valor de espessura.

### **5.1.4. Avaliação das propriedades de tensão e deformação**

Os valores de tensão na ruptura (mPa) e alongação (em %) dos filmes foram obtidos conforme preconizado pela metodologia da *American Standard of the Testing Materials* (ASTM) em um analisador de textura. Cortes de 10x0,6cm foram avaliados após serem mantidos por 72 h em dessecador contendo solução saturada de nitrato de magnésio (UR  $\approx$  52,89% a 25°C, de acordo com *Greenspan*, 1977).

Em função da diferença do teor de sólidos totais entre os hidrogéis contendo apenas alginato ou pectina e aqueles contendo HPMC, a quantidade de dispersão utilizada para o preparo dos filmes foi normalizada de forma que todos os filmes, simples ou compostos, tivessem aproximadamente a mesma espessura.

Este teste, especificamente, foi realizado no Laboratório de Farmacotécnica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP (FCFRP/USP).

### **5.1.5. Reticulação dos filmes com cálcio**

Filmes com dimensões de 1,3x1,7cm foram imersos em concentrações crescentes de solução de  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (0,084; 0,169; 0,3375; 0,675; 1,35; 2,0; 2,7; 3,4; 4,5; e 5,9 M) por 5 minutos, sendo a superfície do filme invertida na metade do tempo. O excesso de líquido foi removido utilizando papel de filtro e os filmes foram submetidos à secagem em estufa, a 45°C, por 1 hora.

### **5.1.6. Capacidade de intumescimento**

Cortes de filme com dimensões de 1,3x1,7cm reticulados com várias concentrações de cálcio foram pesados e mantidos por 5 minutos em placas de acrílico com diâmetro de 5,3 cm, adicionadas de 10 mL tampão TRIS-HCl pH 7,0 a

25°C. Em seguida o excesso de água foi removido com papel de filtro (10 segundos de contato em ambas as faces) e os filmes foram novamente pesados. A absorção de água foi determinada pela diferença entre o peso final e inicial, em porcentagem.

## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 6.1. Formulação dos filmes

Para obtenção de um sistema filmógeno de liberação prolongada para aplicação na bolsa periodontal foram propostos dois materiais passíveis de serem reticulados: a pectina e o alginato. Para aumentar a duração da liberação, foi realizada a reticulação dos filmes, o que acarreta em uma diminuição da mobilidade e capacidade de captação de água das cadeias poliméricas, tornando os filmes mais resistentes.

De acordo com a literatura, os grupamentos carboxílicos estão dispostos de forma mais organizada no alginato, fazendo com que a ligação com o cálcio se torne mais estável. Dentre a família das pectinas, a selecionada para o estudo também é favorável à reticulação em virtude do seu baixo grau de metoxilação.

A obtenção de sistemas de liberação para uso na bolsa periodontal é favorecida pela baixa quantidade de fluxo do fluido gengival (GOODSON, 1989; HATTINGH; HO, 1980; STOLTZE, 1992). Dessa forma, um sistema que poderia liberar rapidamente o fármaco na presença de grande quantidade de líquido, a exemplo de um sistema para uso oral, pode ser viável para aplicação no tratamento da periodontite.

REDIGUIERI (2008) avaliou a capacidade de um filme composto de pectina com alto grau de metoxilação de sustentar a liberação do metronidazol em condições de baixo fluxo de solvente. O filme foi reticulado com solução de cloreto de cálcio a 10% e avaliado durante 7 dias quanto à liberação do fármaco em um sistema que mimetiza a circulação de líquido na bolsa periodontal. Cerca de 55% do fármaco foi liberado nas primeiras 48 h e 7% nos 5 dias remanescentes.

O desenvolvimento dos novos sistemas iniciou-se pela obtenção dos filmes simples de alginato e pectina, seguido da adição da hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) partindo-se do princípio que a resistência do filme pudesse ser melhorada ainda mais.

A adição de um plastificante pouco solúvel foi proposta em função de que este poderia auxiliar na obtenção de um perfil de liberação mais lento do fármaco.

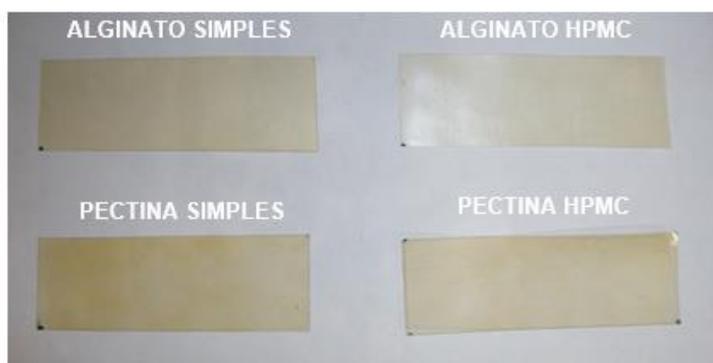
### 6.1.1. Preparo dos hidrogéis

Os hidrogéis preparados para obtenção dos filmes tiveram uma dispersão rápida e satisfatória dos polímeros e as bolhas formadas durante a agitação foram facilmente removidas utilizando-se banho de ultrassom.

### 6.1.2. Preparo dos filmes

Os filmes de alginato e pectina, com e sem HPMC soltaram-se facilmente das placas depois de secos. Os filmes de pectina ficaram mais transparentes e brilhosos que os de alginato (Figura VI).

**Figura VI.** Filmes de alginato ou pectina, adicionados ou não de HPMC



**Fonte:** Própria do autor, 2015.

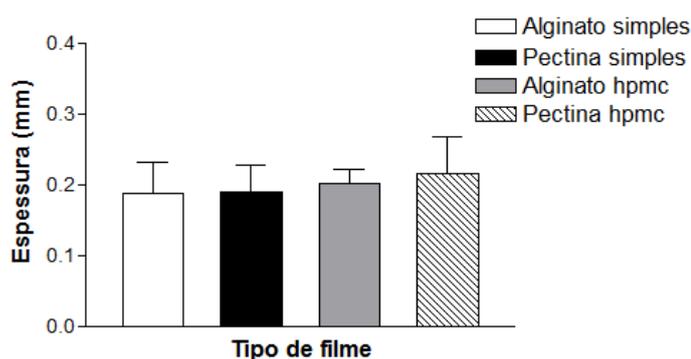
### 6.1.3. Espessura dos filmes

A Figura VII mostra os dados de espessura dos filmes de alginato simples, pectina simples, alginato e HPMC e pectina e HPMC em milímetros. Os filmes apresentaram espessura média em torno de 200  $\mu\text{m}$ . Durante a doença periodontal, a profundidade da bolsa pode variar entre 4 a 12mm. Dessa forma, os filmes podem ser facilmente inseridos e seu tamanho adaptado ao da bolsa (MEDLICOTT et al, 2004).

O aumento da espessura do filme pode aumentar a carga de fármaco veiculada no sistema, entretanto, o aumento do teor de alginato/pectina, faz com que sejam obtidos filmes bastante rígidos. O aumento do adjuvante, a exemplo do HPMC, pode

prejudicar a eficiência da reticulação, já que apenas o alginato/pectina são susceptíveis à ligação com cálcio.

**Figura VII.** Espessura dos filmes de alginato ou pectina, com ou sem HPMC, em milímetros. Os valores de coeficiente de variação das medidas de espessura foram: 20,09% para a pectina simples, 23,38% para o alginato simples, 23,83% e 14,13% para os filmes de pectina e alginato contendo HPMC, respectivamente



**Fonte:** Própria do autor, 2015.

O valor de coeficiente de variação da espessura dos filmes foi em torno de 20%, o que pode ser considerado relativamente alto quando se pensa na homogeneidade de conteúdo de fármaco ao longo da formulação. Para filmes de alginato simples, BENAVIDES e colaboradores (2011) obtiveram um coeficiente de variação de 8,6% e FAZILAH e colaboradores (2011) conseguiram um valor de 3,1%. Considerando que a estufa havia sido nivelada, uma das possíveis causas é a variação da temperatura e ventilação em diferentes regiões no interior da estufa, que faz com que uma mesma placa tenha diferentes cinéticas de secagem (Figura VIII). Dessa forma, em escala laboratorial, será necessário padronizar uma região mais adequada para secagem dentro da câmara e utilizar o mesmo procedimento para todos os filmes.

**Figura VIII.** Filmes simples de alginato ou pectina retirados da estufa, a 45°C, após 5h do início do processo de secagem



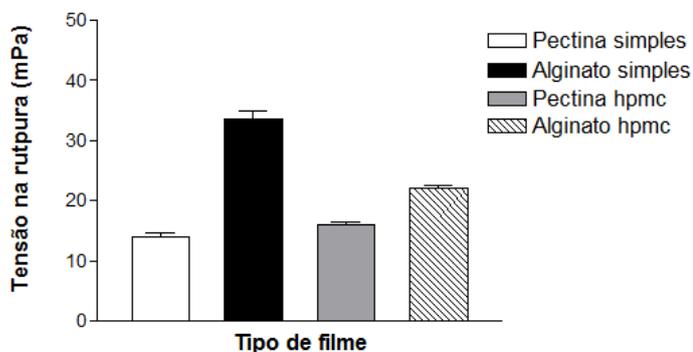
**Fonte:** Própria do autor, 2015.

#### 6.1.4. Avaliação das propriedades de tensão e deformação

Os filmes simples e compostos foram avaliados quanto à suas propriedades de tensão e deformação. A tensão de ruptura foi expressa como a relação entre a força máxima aplicada para a ruptura e a área transversal do filme e o alongamento como a porcentagem de alongamento em relação ao comprimento original do filme.

As propriedades de tensão e deformação dos filmes de alginato e pectina, simples e com HPMC são mostradas nas Figuras IX e X. O filme de alginato simples apresentou os maiores valores de tensão e alongamento. A adição de HPMC resultou em uma diminuição de ambos os valores. Para a pectina, a adição de HPMC não gerou influência, sendo observados valores bastante semelhantes para os filmes simples e compostos.

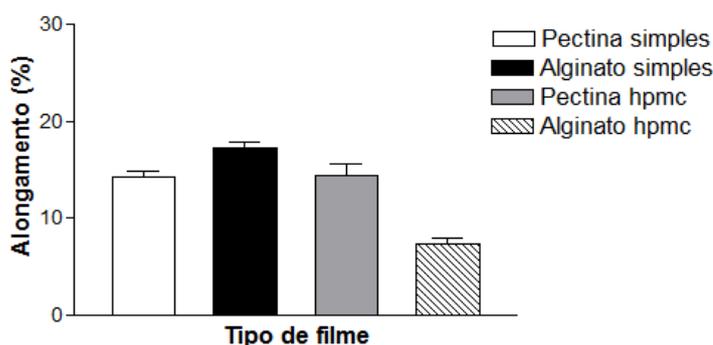
**Figura IX.** Tensão na ruptura (mPa) dos filmes de alginato ou pectina, com ou sem HPMC



**Fonte:** Própria do autor, 2015.

O filme de alginato simples apresentou os maiores valores de tensão e alongamento, resultado semelhante aos obtidos por RHIM (2004) e FAZILAH e colaboradores (2011). Geralmente, o aumento dos valores de tensão na ruptura leva a uma diminuição da porcentagem de alongamento. Entretanto, observamos que isso não ocorre necessariamente, assim como demonstrado por outros autores (PAVLATH et al., 1999; RHIM, 2004; FAZILAH et al, 2011). A adição de HPMC resultou em uma diminuição de ambos os valores, sugerindo uma redução na rigidez do filme, aparentemente devido à redução das interações polímero-polímero, aumentando o volume livre entre as cadeias, promovendo uma diminuição no módulo de elasticidade (LIMA et al., 2007). Para a pectina, a adição de HPMC não gerou influência, sendo observados valores bastante semelhantes para os filmes simples e composto.

**Figura X.** Porcentagem de alongamento (%) dos filmes de alginato e pectina, com ou sem HPMC



**Fonte:** Própria do autor, 2015.

Ainda que tenham sido obtidas diferenças nos valores de tensão e alongamento, todos os filmes poderiam ser utilizados como sistemas para a bolsa periodontal. Todos eles poderiam ser cortados e adaptados ao tamanho da bolsa sem sofrer fratura. Uma pequena vantagem pode ser atribuída ao filme de alginato em função da sua maior resistência, tanto na forma de filme simples, como adicionada de HPMC. Esta maior resistência diminui a chance do filme ser acidentalmente dobrado durante a inserção na bolsa, o que diminuiria a área de contato com a cavidade e, portanto, a área disponível para liberação.

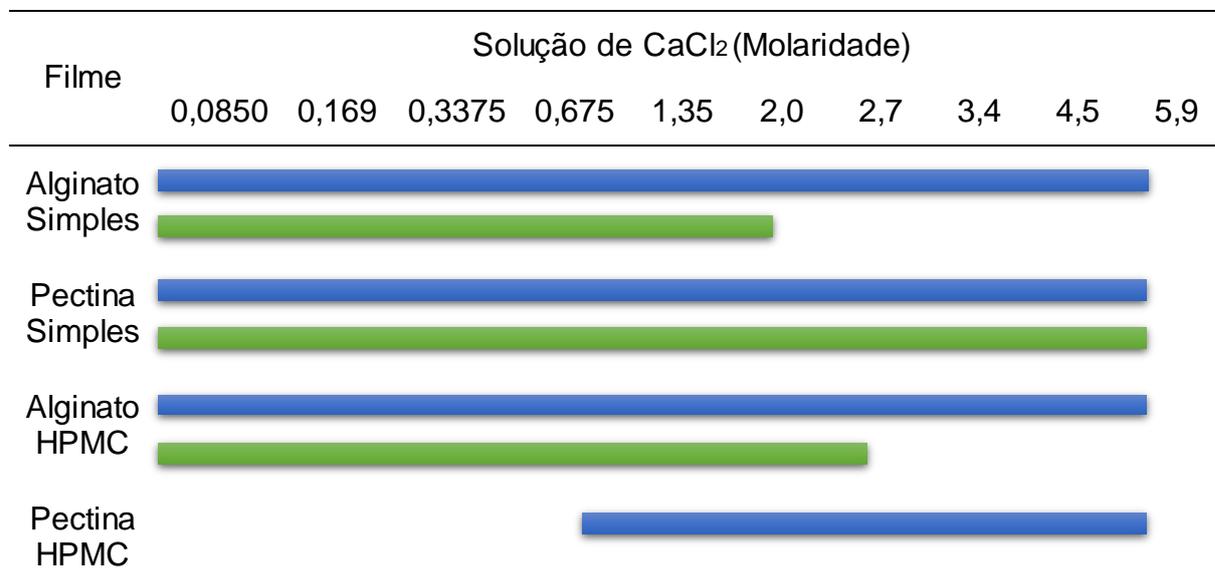
### 6.1.5. Reticulação dos filmes com cálcio

A reticulação dos polissacarídeos com cálcio, com intuito de diminuir sua hidrossolubilidade pode ser realizada de duas maneiras: mediante adição de cálcio ao hidrogel ou pela imersão do filme formado à uma solução de cloreto de cálcio (RHIM, 2004).

Na reticulação por imersão, duas reações competitivas ocorrem simultaneamente: a dissolução do filme e o aumento da resistência à solubilização através da formação de ligações cruzadas entre os íons cálcio e os grupos carboxila da superfície do filme. Quando a concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  é baixa, a dissolução do filme é predominante, sendo que o aumento da concentração de cálcio compensa a dissolução pela reticulação (PAVLATH, 1999).

Para a reticulação, os filmes foram imersos em solução de  $\text{CaCl}_2$  com diferentes valores de molaridade. Em seguida, foram avaliados quanto à sua capacidade de absorção de solvente mediante imersão em um volume pré-estabelecido de tampão. A quantidade de líquido absorvida foi determinada pela diferença de massa dos cortes antes e após a imersão. Entretanto, algumas das concentrações de cálcio não foram suficientes para reticular os cortes, e os filmes dissolveram durante o processo. O mesmo foi observado em alguns casos durante a avaliação do ganho de massa. Na Figura XI pode ser observado em quais concentrações foi possível reticular os cortes (barras azuis) e quais resistiram à imersão em tampão (barras verdes).

**Figura XI.** Resistência dos filmes a 5 minutos de imersão em soluções de CaCl<sub>2</sub> na faixa de concentração de 0,085 a 5,9M e em tampão TRIS-HCl pH 7,0 representadas pelas barras em azul e verde, respectivamente



**Fonte:** Própria do autor, 2015.

A reticulação dos filmes de alginato simples foi possível em todas as soluções de CaCl<sub>2</sub> testadas, porém somente os filmes reticulados em soluções com molaridade entre 0,0850 e 2,0 resistiram à imersão em tampão. Os filmes de pectina simples, entretanto, reticularam em todas as soluções e todos suportaram a imersão em tampão. Os filmes de alginato e HPMC reticularam em toda a faixa de molaridade testada, porém só aqueles reticulados com soluções de CaCl<sub>2</sub> com molaridade entre 0,0850 e 2,7 resistiram à imersão em tampão. Para os filmes de pectina e HPMC, a reticulação somente foi possível a partir de soluções com 1,35 mol de CaCl<sub>2</sub>, sendo que nenhum dos filmes suportou a imersão em tampão.

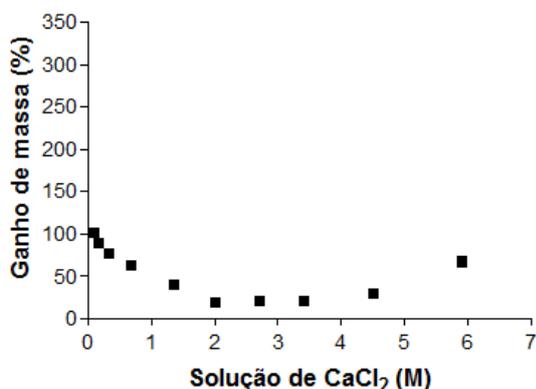
#### 6.1.6. Capacidade de intumescimento

As Figuras XII a XIV mostram o ganho de massa dos filmes de pectina simples, alginato simples e alginato/HPMC e reticulados com soluções de CaCl<sub>2</sub> em diferentes concentrações. Observa-se nas figuras que os três filmes tiveram comportamento semelhante, com um ganho de massa significativo quando reticulados com menor

quantidade de  $\text{CaCl}_2$ , o qual decresce com o aumento da concentração da solução reticuladora e então torna a aumentar.

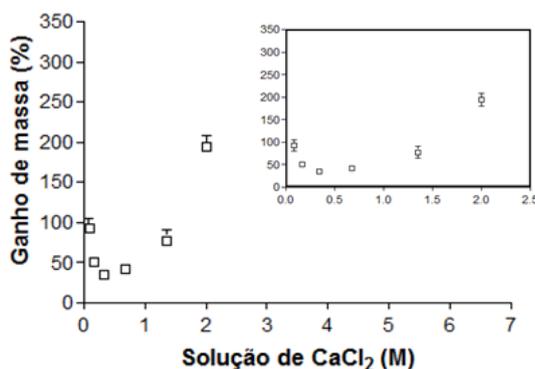
O menor valor de absorção de água foi observado para o filme de pectina simples (19,57%) seguido do filme de alginato simples (35,73%) e do alginato/HPMC (61,02%). Não foi possível avaliar o ganho de massa do filme de pectina e HPMC, já que este não resistiu à imersão em tampão. O maior valor de absorção de água foi observado para o filme de alginato e HPMC (257,12%).

**Figura XII.** Ganho de massa em porcentagem do filme de pectina sem HPMC reticulado com soluções de  $\text{CaCl}_2$  na faixa de concentração de 0,0850 à 5,9M após imersão em tampão TRIS-HCl pH 7,0 por 5 min (10 concentrações)



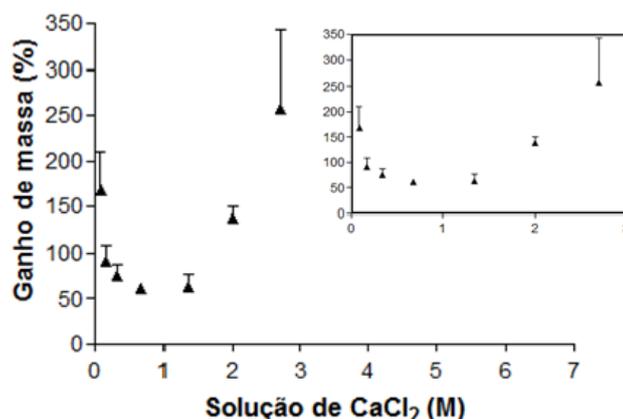
Fonte: Própria do autor, 2015.

**Figura XIII.** Ganho de massa em porcentagem do filme de alginato sem HPMC reticulado com soluções de  $\text{CaCl}_2$  na faixa de concentração de 0,0850 à 2,0 M após imersão em tampão TRIS-HCl pH 7,0 por 5 min (6 concentrações). “Insert”: Eixo x com escala de 0 à 2,5 M



Fonte: Própria do autor, 2015.

**Figura XIV.** Ganho de massa em porcentagem do filme de alginato com HPMC reticulado com soluções de  $\text{CaCl}_2$  na faixa de concentração de 0,0850 à 2,7 M após imersão em tampão TRIS-HCl pH 7,0 por 5 min (7 concentrações). “Insert”: Eixo x com escala de 0 à 3,0 M



**Fonte:** Própria do autor, 2015.

MUSA e colaboradores (1999) mostraram que a reticulação é bastante pronunciada na superfície diretamente exposta à solução reticuladora. Sendo assim, filmes expostos à solução reticuladora pelas duas superfícies mostraram ter a solubilidade bastante reduzida e capacidade de manter sua estabilidade. Essa observação indica que o processo de reticulação termina antes que os íons possam migrar de uma superfície à outra. Conseqüentemente, mesmo com um excesso de cálcio, existem poucas chances dos que os íons se difundam completamente através do filme. O processo continua até que a penetração não seja mais possível, o que leva ao seu término sem que haja a reticulação do interior do filme. Isso pode explicar o grande ganho de massa dos filmes reticulados com soluções contendo altas concentrações de cálcio.

Pectina e alginato são bastante similares e muitos estudos os tratam como equivalentes, observando o mecanismo de ligação com cálcio e a habilidade em formar géis. No entanto, sugere-se que o padrão de distribuição dos sítios de ligação, em blocos no alginato, e, randomicamente na pectina, poderia gerar diferenças quanto à reatividade com cálcio (DA SILVA, 2009), fazendo com que o alginato fosse mais reativo. Entretanto, no caso dos filmes simples, a pectina apresentou um menor ganho de massa após a imersão em tampão, o que sugere uma reticulação mais eficiente; devendo ser considerada, ainda, a maior solubilidade intrínseca do alginato em água.

## 7. CONCLUSÃO

- Foram obtidos sistemas com características visuais adequadas e boa manuseabilidade, que foram então avaliados quanto a características de espessura, tensão e deformação, reticulação e capacidade de intumescimento.
- O adjuvante HPMC, devido à sua potencial propriedade espessante, pôde ser empregado com sucesso na obtenção de sistemas filmógenos menos hidrossolúveis.
- Os quatro filmes apresentaram propriedades mecânicas (tensão e deformação) adequadas para a finalidade pretendida, no entanto, os de alginato apresentaram melhores propriedades quando comparados aos filmes de pectina.
- Os filmes de pectina simples foram passíveis de serem reticulados em toda a faixa de concentração de cloreto de cálcio utilizada e, nas condições avaliadas, apresentaram um menor valor de absorção de umidade em relação aos filmes de alginato.

A principal dificuldade encontrada no trabalho foi: 1) o alto coeficiente de variação entre as espessuras, mostrando a necessidade de uma padronização do método de secagem e 2) a variabilidade de massa, que também pode ser padronizada para o método de produção em estufa.

Dessa forma, ajustes farmacotécnicos e tecnológicos para a validação do processo de obtenção do filme, bem como o escalonamento podem ser considerados como os principais desafios para o aprimoramento de sistemas de liberação sustentada de fármacos aplicados na doença periodontal.

## 8. REFERÊNCIAS

ADDY, M. Chlorhexidine compared with other locally delivered antimicrobials. A short review. **J. Clin. Periodontol.** v. 13, p. 957-964, 1986.

ARMITAGE, G. C. Development of a classification system for periodontal disease and conditions. **Ann Periodontol**, Chicago. v. 4, n. 1, p. 1-6, 1999.

ASSUMA, R.; OATES, T.; COCHRAN, D.; AMAR, S.; GRAVES, D. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. **J. Immunol.** v. 160, p. 403-409, 1998.

BALEJO, R. D. P. et al. Clinical and microbiological evaluation of one-stage full-mouth disinfection: a short-term study. **Rev. Odontol. UNESP.** v. 42, n. 4, p. 298-303, Jul-Ago, 2014.

BARTOLD, P. M.; NARAYANAN, A. S. Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. **Periodontology 2000.** v. 40, n. 1, p. 29-49, 2006.

BECK, J.; GARCIA, R.; HEISS, G.; VEKONAS, P. S.; OFFENBACHER, S. Periodontal disease and cardiovascular disease. **J. Periodontol.** v. 67, p. 1123-37, 1996.

BENAVIDES, S.; VILLALOBOS-CARVAJAL, R.; REYES, J. E. Physical, mechanical and antibacterial properties of alginate film: Effect of the crosslinking degree and oregano essential oil concentration. **Journal of Food Engineering**, v. 5, p. 1-8, 2011.

BIERHALZ, A. C. K. **Confecção e caracterização de biofilmes ativos à base de pectina BTM e de pectina BTM/alginate reticulados com cálcio.** Tese de mestrado, Faculdade de Engenharia Química da Universidade Estadual de Campinas, 2010.

BODMEIER, R. et al. The effect of polymer properties on direct compression and drug release from water-insoluble controlled release matrix tablets. **Int J Pharm.** 469(1): 94-101, 2014.

BRUSCHI, M. L. **Desenvolvimento e caracterização de sistemas de liberação de própolis intra-bolsa periodontal.** 318 f. Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. 2006.

BRUSCHI, M. L.; PANZERI, H.; FREITAS, O.; LARA, E. H. G.; GREMIÃO, M. P. D. Sistemas de liberação de fármaco intra-bolsa periodontal. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** São Paulo, v. 42, n. 1, 2006.

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

CONDE, M. Classificação das doenças periodontais. Qual Utilizar? In: LOTUFO, R. F. M.; LASCALA JUNIOR, N. T. **Periodontia e implantodontia: desmistificando a ciência.** São Paulo: Artes Médicas, p. 23-28, 2003.

DA SILVA, M. A.; BIERHALZ, A. C. K.; KIECKBUSCH, T. G. Alginate and pectin composite films crosslinked with Ca<sup>2+</sup> ions: Effect of the plasticizer concentration. **Carbohydrate Polymers**, v. 77, p. 736-742, 2009.

DEASY, P. B.; COLLINS, A. E. M.; MACCARTHY, D. J.; RUSSEL, R. J. Use of strips containing tetracycline hydrochloride or metronidazole for treatment of advanced periodontal disease. **J. Pharm. Pharmacol.**, Londres, v. 41, n. 10, p. 694-699, 1991.

DIAS, L. Z. S.; PIOL, S. A. C.; ALMEIDA, C. S. L. Atual classificação das doenças periodontais. **UFES Rev. Odontol.**, Vitória. v. 8, n. 2, p. 59-65, 2006.

DRAGET, K. I. et al. Alginates. In: STEPHEN, A. M.; PHILLIPS, G. O.; WILLIAMS, P. A. **Food Polysaccharides and their applications.** CRC Press, 2006.

FAZILAH, A.; MAIZURA, M.; ABD KARIM, A.; BHUPINDER, K.; RAJEEV, B.; UTHUMPORN, U.; CHEW, S. H. Physical and mechanical properties of sago starch-alginate films incorporated with calcium chloride. **International Food Research Journal**, v. 18, p. 1027-1033, 2011.

FENG, Z.; WEINBERG, A. Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues. **Periodontology 2000**. 40: 50-76, 2006.

FERNANDEZ, M. L. Pectin: Composition, Chemistry, Physicochemical Properties, Food Applications and Physiological Effects. In: DREHER, M. L.; CHO, S. S. **Handbook of Dietary Fiber**, CRC Press, 2001.

FRANSSEN, C. T. M. et al. Studies on the structure of a lithium-treated soybean pectin: characteristics of the fragments and determination of the carbohydrate substituents of galacturonic acid. **Carbohydr. Res.** 328: 539-547, 2000

GABARRA, F. R. **Dispositivo mimetizador de bolsa periodontal para estudos in vitro de liberação de fármaco**. 2002. 197 f. Tese de Doutorado – Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

GACESA, P.; RUSSELL, N. J. **The structure and property of alginate**. Chapman & Hall: London, 1990.

GOLOMB, G.; FRIEDMAN, M.; SOSKOLNE, A.; STABHOLZ, A.; SELA, M. N. Sustained release device containing metronidazole for periodontal use. **Journal of Dental Research**, Chicago, v. 63, n. 9, p. 1149-1153, 1984.

GOODSON, J. M. et al. Monolithic tetracycline containing fibers for controlled delivery to periodontal pockets. **J. Periodontol.** 54: 575-79, 1983.

GOODSON, J. M. Pharmacokinetic principles controlling efficacy of oral therapy. **J. Dent. Res.** v. 68, p. 1625-1632, 1989.

GOODSON, J.M.; HAFFAJEE, A.; SOCRANSKY, S. S. Periodontal therapy by local delivery of tetracycline. **J. Clin. Periodontol.** 6: 83-92, 1979.

GREENSTEIN, G. Local Drug Delivery in the Treatment of Periodontal Disease: Assessing the Clinical Significance of the Results. **J. Periodontol.** v. 77, p. 565-578, 2005.

GREENSTEIN, G.; BERMANT, C.; JAFFINT, R. Chlorhexidine, an adjunct to periodontal therapy. **J. Periodontol.** 57: 370-376, 1986.

GUTHMILLER, J. M.; BRODGEN K. A. **Polymicrobial Diseases.** Washington (DC): ASM Press, 2002.

HATTINGH, J.; HO, E. The concentration of proteins in human gingival crevicular fluid. **J. Periodontol. Res.** v. 15, p. 90-95, 1980.

HERZBERG, M.; MEYER, M. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. **J. Periodontol.** 67: 1138-42, 1996.

KINANE, D. F.; PETERSON, M.; STATHOPOULOU, P. G. Environmental and other modifying factors of the periodontal diseases. **Periodontol.** 2000. v. 40, p.107-119, 2006.

KORNMAN K. Host modulation as a therapeutic strategy in the treatment of periodontal disease. **Clin. Infectar. Dis.** 28: 520-526, 1999.

LIMA, A. M. F.; ANDREANI, L.; SOLDI, V.; BORSALI, R. Influência da adição de plastificante e do processo de reticulação na morfologia, absorção de água e propriedades mecânicas de filmes de alginato de sódio. **Quím. Nova,** v. 30, p. 832-837, 2007.

LINDHE, J.; KARRING, T.; ARAÚJO, M. Anatomia do periodonto. In: LINDHE, J. **Tratado de periodontia clínica e implantodontia oral**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, Koogan Ltda, 2005.

LOESCHE, W. J. Chemotherapy of dental plaque infections. **Oral Sci**. 9: 65-107, 1976.

LOESCHE, W. J.; SYED, S. A.; SCHMIDT, E.; MORRISON, E. C. Bacterial profiles of subgingival plaque in periodontitis. **J. Periodontol**. v. 56, p. 447-456, 1985.

LOPEZ, N. J.; SMITH, P. C.; GUTIERREZ, J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. **J. Periodontol**. 73: 911-924, 2002.

MAGNUSSON, I. The use of locally delivered metronidazole in the treatment of periodontitis. **J. Clin. Periodontol**. v. 11, p. 978-979, 1998.

MAIOR, J. P. A. S. et al. Avaliação da pectina fosfatada aplicada na formação de filmes isolados. Material candidato a novos sistemas para liberação modificada de fármacos. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 44, p. 203-213, 2008.

MARTINS, M. D.; MARTINS, M. A. T. Etiopatogênese da doença periodontal. In: \_\_\_\_\_. **Fundamentos de periodontia: teoria e prática**. 1. ed. São Paulo: Artes Médicas, 2007.

MEDLICOTT, N. J. et al. Delivery systems for the administration of drugs to the periodontal pocket. **Adv. Drug Deliv**. 13: 181-203, 1994.

MEDLICOTT, N. J. et al. Sustained release parenteral products. **Adv. Drug Deliv**. 56: 1345-1365, 2004.

MEZZOMO, E.; OPPERMANN, R. V.; CHIAPINOTTO, G. A Inter-Relação entre Prótese e Periodontia. In: MEZZOMO, E. **Reabilitação Oral para o Clínico**. 3. ed. São Paulo: Santos, p. 61-119, 1997.

MIANI, P. K. **Avaliação de um gel contendo metronidazol para o tratamento adjuvante da periodontite crônica**. 2010. 170 f. Tese de Doutorado – Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

MOMBELLI, A. Periodontitis as an infectious disease: specific features and their implications. **Oral Dis**. v. 9, p. 6-10, 2003.

MORESCHI, P. E.; BARACAT, M. M.; CONCEIÇÃO, E. C.; MESTRINER JUNIOR, W.; FREITAS, O. **Processo de obtenção de complexos biodegradáveis, complexos biodegradáveis assim obtidos e método para avaliação da eficiência mastigatória**. Patente PI 0.700.557-1, 2007.

MOUSQUES T.; LISTGARTEN M. A.; PHILLIPS R. W. Effect of scaling and root planing on the composition of human subgingival microflora. **J. Periodontol Res**. 15: 144-151, 1980.

MUSA, S. A.; FARA, D. A.; BADWAN, A. A. Evaluation of parameters involved in preparation and release of drug loaded in crosslinked matrices of alginate. **Journal of Controlled Release**. v. 57, p. 223-232, 1999.

NEWMAN, H. N. Plaque and chronic inflammatory periodontal disease. A question of ecology. **J. Clin. Periodontol**. v. 17, p. 533-41, 1990.

NEWMAN, M. G. Current concepts of the pathogenesis of periodontal disease – microbiology emphasis. **J. Periodontol**. v. 56, n. 12, p. 734-739, 1995.

NOGUCHI, T.; IZUMIZAWA, K.; FUKUDA, M.; KITAMURA, S.; SUZUKI, Y.; IKURA, H. New method for local drug delivery using resorbable base material in periodontal therapy. **Bull. Tokyo Med. Dent. Univ**. v. 31, p. 145-153, 1984.

NOGUEIRA, A. et al. Mouthwashes for the control of supragingival biofilm and gingivitis in orthodontic patients: evidence-based recommendations for clinicians. **Braz. Oral Res. São Paulo**, v. 28, 2014.

NOVAK, M. J. Classification of disease and conditions affecting the periodontium. In: NEWMAN, M. G.; TAKEI, H. H. **Carranza's clinical periodontology**. 9. ed. Califórnia: W. B. Saunders Company, p. 64-73, 2002.

OFFENBACHER, S.; MADIANOS, P. N.; CHAMPAGNE, C. M. E. Periodontitis atherosclerosis syndrome: an expanded model of pathogenesis. **J. Periodontol.** 34: 346-352, 1999.

ONSOYEN, E. et al. An in vitro study of alginate oligomer therapies on oral biofilms. **J. Dent.** 41(10): 892-899, 2014.

ORONA U. et al. A Novel Pectin Material: Extraction, Characterization and Gelling Properties. **Int. J. Mol. Sci.** v. 11. p.3686-3695, 2010.

PAGE, R. C; KORNMAN K. S.; The Pathogenesis Of Human Periodontitis: An Introduction. **Periodontol 2000**, Copenhagen. v. 14, p. 9-11, 1997.

PANDEY, R.; KHULLER, G. K. Alginate as a Drug Delivery Carrier. In: YAREMA, K. J. **Handbook of Carbohydrate Engineering**. CRC Press, 2005.

PAVLATH, A. F.; GOSSETT, C.; CAMIRAND, W.; ROBERTSON, G. H. Ionomeric Films of Alginic Acid. **Journal Food Science**, v. 64, p. 61-63, 1999.  
periodontal disease. **Clin. Infect. Dis.** v. 28, p. 520-526, 1999.

QUEE, T. C. The role of systemic antibiotics in periodontal therapy. **J. Can. Dent. Assoc.** 55: 967-969, 1989.

RAHEJA, I.; KOHLI, K.; DRABU, S. Periodontal drug delivery system containing antimicrobial agents. **Int. J. Pharm. Pharm. Sci.** v. 5, n. 3, p. 11-16, 2013.

REDIGUIERI, C. F. **Misturas aquosas de pectina/caseína: estudo físico-químico e potencial de uso no tratamento da doença periodontal.** 2008. Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

REMUNAN-LOPEZ, C. Mechanical, water uptake and permeability properties of crosslinked chitosan glutamate and alginate films. **Journal of Controlled Release.** v. 44, p. 215-225, 1996.

RHIM, J. Physical and mechanical properties of water resistant sodium alginate films. **Lebensm. - Wiss. u. - Technol.** v. 37, p. 323-330, 2004.

RUSSO, R. et al. Effect of polyglycerol and the crosslinking on the physical properties of a blend alginate-hydroxyethylcellulose. **Carbohydrate Polymers.** v. 82, p. 1061-1067, 2010.

SALVI, G. E.; BECK, J. D.; OFFENBACHER, S. PGE2, IL-16, and TNF responses in diabetics as modifiers of periodontal disease expression. **Ann Periodontol.** 3: 40-50, 1998.

SALVI, G. E.; MOMBELLI, A.; MAYFIELD, L.; RUTAR, A.; SUVAN, J.; GARRETT, S.; LANG, N. P. Local antimicrobial therapy after initial periodontal treatment. **Journal of Clinical Periodontology,** Copenhagen, v. 29, n. 6, p. 540-550, 2002.

SCHENKEIN, H. A. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. **J. Periodontol.** 84: 51-69, 2013.

SCHMIDGALL, J.; HENSEL, A. Bioadhesive properties of polygalacturonides against colonic epithelial membranes. **Int. J. Biol. Macromol.** v. 30, p. 217-225, 2002.

SEYMOUR, G. J.; TAYLOR, J. J. Shouts and whispers: An introduction to immunoregulation in periodontal disease. **Periodontol.** v. 35, p. 9-13, 2004.

SEYMOUR, R. A.; HEASMAN, P. A. **Drugs, Diseases, and the periodontum.** New York: Oxford Medical Publications, 1992.

SHIFROVITCH, Y.; BINDERMAN, I.; BAHAR, H.; BERDICEVSKY, I.; ZILBERMAN, M. Metronidazole-loaded bioabsorbable films as local antibacterial treatment of infected periodontal pockets. **Journal of Periodontology**, Chicago, v. 80, n. 2, p. 330-7, 2009.

SLOTS, J. Subgingival microflora and periodontal disease. **J. Clin. Periodontol.** v. 6, p. 351-382, 1979.

SLOTS, J. The predominant cultivable organisms in juvenile periodontitis. **Scand. J. Dent.** 84:, 1976.

SMART, J. D.; KELLAWAY, I. W.; WORTHINGTON, H. E. C. An in-vitro investigation of mucosa-adhesive materials for use in controlled drug delivery. **J. Pharm. Pharmacol.** v. 36, p. 295-299, 1984.

SOSKOLNE, W. A.; FREIDMAN, M. Intra-periodontal pocket drug delivery systems. In: RATHBONE, M. J. **Oral mucosal drug delivery.** New York: Marcel Dekker, p. 359-379, 1996.

SOUTHARD, G. L.; GODOWSKI, K. C. Subgingival controlled release of antimicrobial agents in the treatment of periodontal disease. **International Journal of Antimicrobial Agents.** 9: 239-253, 1998.

SRIAMORNSAK, P. et al. Preparation of pectin from fruit peel of Citrus maxima. **Silpakorn Univ. Sci. Technol. J.** 6: 35-41, 2012.

STEIN, P. S.; SCHEFF S.; DAWSON D. R. Alzheimer's disease and periodontal disease: Mechanisms underlying a potential bi-directional relationship. **Grand Rounds in Oral Systemic Medicine**. 3: 14-24, 2006.

STEINBERG, D.; FRIEDMAN, M. Dental drug-delivery devices: local and sustained-release applications. In: TYLE, P. **Crit. Rev. Ther Drug Carrier Syst**. New York: Marcel Dekker, p. 425-459, 1999.

STEINBERG, D.; FRIEDMAN, M. Sustained release drug delivery devices for local treatment of dental diseases. In: TYLE, P. **Drug Delivery Devices**. New York: Marcel Dekker, p. 491-515, 1988.

STOLTZE, K. Concentration of metronidazole in periodontal pockets after application of a metronidazole 25% dental gel. **J. Clin. Periodontol**. 19: 698-701, 1992.

SUKEKAVA, F.; ARAÚJO, M. G. Epidemiologia da doença periodontal na América Latina. **R. Periodontia**. 17: 7-13, 2007.

SZNAJDER, N. G.; **Compendio de Periodoncia**. 5. ed. Argentina: Editorial Médica Panamericana, 1996.

VILLARREAL, M. O.; HERNANDÉZ, E. A.; ARISPURO, I. V.; TÉLLEZ, M. A. M. Plant cell wall polymers: function, structure and biological activity of their derivatives. **Polymerization**. v. 51, n. 3, p. 953-978, 2012.

WESTFELT E. Rationale of mechanical plaque control. **J. Clin. Periodontol**. 23: 263-267, 1998.

WILLIAMS, R. C.; HOWELL, T. H. New technologies for the diagnosis of periodontal disease. **J. Prothet. Dent**. v. 69, n. 6, p. 551-557, 1993.

WINKELHOFF A. J. V.; RAMS, T. E.; SLOTS J. Systemic antibiotic therapy in periodontics. **Periodontol.** **2000.** 10: 45-78, 1996.

WOLFF, J.; DAHLEN, G.; AEPPLI, D. Bacteria as risk markers for periodontitis. **J. Periodontol.** v. 64, p. 498-510, 1994.