

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 31/10/2026.



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Marta Maria Alves Pereira

**Revestimentos responsivos para o combate de infecções em implantes percutâneos:
contextualizando conceitos para o desenvolvimento de um novo biomaterial**

Araraquara

2024



UNESP - Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”
Faculdade de Odontologia de Araraquara



Marta Maria Alves Pereira

**Revestimentos responsivos para o combate de infecções em implantes percutâneos:
contextualizando conceitos para o desenvolvimento de um novo biomaterial**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Doutor em Odontologia, na Área de Reabilitação Oral

Orientadora: Prof. Dra. Erica Dorigatti de Avila
Coorientadora: Prof. Dra. Ana Cláudia Pavarina

Araraquara

2024

A474r

Pereira, Marta Maria Alves

Revestimentos responsivos para o combate de infecções em implantes
percutâneos : contextualizando conceitos para o desenvolvimento de um novo
biomaterial / Marta Maria Alves Pereira. -- Araraquara, 2024
171 f. : il., tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de
Odontologia, Araraquara

Orientadora: Erica Dorigatti de Avila

Coorientadora: Ana Cláudia Pavarina

1. Sistemas de liberação de medicamentos. 2. Nanopartículas em
multicamadas. 3. Implantes dentários. 4. Polieletrólitos. I. Título.

Marta Maria Alves Pereira

**Revestimentos responsivos para o combate de infecções em implantes percutâneos:
contextualizando conceitos para o desenvolvimento de um novo biomaterial**

Comissão julgadora

Defesa para obtenção do grau de Doutor em Odontologia

Presidente e orientador: Prof. Dra. Erica Dorigatti de Avila

2º Examinador: Dr. Paulo Tambasco de Oliveira

3º Examinador: Dra. Stella de Noronha Campos Mendes

4º Examinador: Dr. João Henrique Lopes

Araraquara, 31 de outubro de 2024.

DADOS CURRICULARES

Marta Maria Alves Pereira

NASCIMENTO: 25/06/1993 – Teresina – Piauí

FILIAÇÃO: Conceição de Maria Alves Pereira e Adão de Sousa Pereira

2011/2017 Curso de Graduação em Odontologia

Universidade Federal do Piauí, Teresina/PI – Brasil

2013/2014 Graduação em Odontologia com período sanduiche

Howard University, Washington/D.C. – Estados Unidos da América (EUA)

Western Kentucky University – Bowling Green/KY – EUA

2020/2024 Curso de Doutorado em Odontologia

Área de Concentração: Reabilitação Oral

Faculdade de Odontologia de Araraquara – UNESP, Araraquara/SP

2024/2024 Capacitação no Exterior

Fachhochschule Nordwestschweiz (FHNW)/ Muttenz – Suíça

Financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior –

Brasil (CAPES) – Programa Institucional de Internacionalização (PrInt)

AGRADECIMENTOS

“Sim, coisas grandiosas fez o Senhor por nós, por isso estamos alegres” (Salmos 126:3). A Deus seja toda honra, glória e louvor, pois sem Ele nada disso seria possível.

Agradeço ao meu marido, Felipe Rodrigues, que me apoiou em todas as minhas escolhas, entendeu minha ausência e cansaço, e me ajudou em todas as etapas dessa conquista. À nossa filha, Helena, por ser o meu combustível diário de amor e por me motivar a buscar sempre a minha melhor versão em todas as áreas da minha vida. Amo muito vocês!

Aos meus pais, Adão e Conceição, e minhas irmãs, Lanara e Janete, por toda torcida, apoio e companheirismo de sempre, sem vocês não teria chegado até aqui. Aos meus cunhados, Joshua e Rangel, e aos meus sobrinhos, Selenia e Henry, por todo carinho, torcida e pelos bons momentos que sempre me proporcionam.

Gostaria de expressar também minha gratidão à Dra. Oya Tagit por me receber em seu laboratório e proporcionar um valioso treinamento, viabilizado por uma bolsa de Capacitação do Programa CAPES-PrInt-UNESP, na Universidade de Ciências Aplicadas e Artes do Noroeste da Suíça. Estendo meus agradecimentos a todos os meus professores e mestres pelo constante apoio e pelo conhecimento compartilhado ao longo da minha trajetória.

À minha orientadora, Profa. Dra. Erica Dorigatti de Avila, minha mais profunda gratidão por sempre me incentivar a crescer, por toda a paciência e dedicação em ensinar. Sua orientação foi essencial em cada etapa desta jornada, e serei eternamente grata pela confiança depositada, pelos ensinamentos transmitidos e pelo apoio incondicional. A sua generosidade e comprometimento em compartilhar seu conhecimento fizeram toda a diferença no meu desenvolvimento profissional e acadêmico.

À CAPES: O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de financiamento 001.

À FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo nº 2021/10762-1) pelo apoio financeiro essencial para realização dessa pesquisa.

Por fim, mas não menos importante, a todos os colegas colaboradores que estiveram comigo nessa caminhada e me ajudaram em cada etapa, esse trabalho foi enriquecido com a participação e auxílio de vocês. A todos que de alguma forma fizeram parte desse trabalho, o meu muito obrigada.

Pereira MMA. Revestimentos responsivos para o combate de infecções em implantes percutâneos: contextualizando conceitos para o desenvolvimento de um novo biomaterial [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2024.

RESUMO

Infecções associadas à implantes percutâneos, como a doença peri-implantar, surgem como uma prevalente complicação biológica tardia que quando progride pode levar à perda de osso ao redor dos implantes e consequentemente, à falha na reabilitação. Com a proposta de discutir desde os procedimentos clínicos atuais, a contextualização de conceitos até o desenvolvimento de um novo biomaterial para combater a infecção já estabelecida, aqui, apresentamos cinco publicações que convergem para propostas complementares. O primeiro artigo, se refere a apresentação clínica de uma sequência de procedimentos para tratar a peri-implantite em paciente susceptível com controle de 9 anos. Na sequência, analisamos e discutimos as razões para a discrepância entre o elevado número de trabalhos na área de desenvolvimento de materiais versus a estagnação de um produto comercial. Neste artigo, concluímos que de um total de 1.777 estudos dentro do tópico, mais de 80% dos estudos ainda se encontram na fase laboratorial, *in vitro*. A discrepância entre o número de estudos publicados revela claramente que as investigações pré-clínicas ainda enfrentam vários desafios a superar antes de avançar para um cenário clínico. Na Publicação 3, nos preocupamos em conceituar a tríade necessária para o sucesso do desenvolvimento de um biomaterial nesta área: doença, proposta e partes do implante, contextualizando os conceitos de prevenção e tratamento em diferentes categorias. Na sequência, exploramos os conceitos químicos e efeitos biológicos da estratégia de liberação controlada de droga por meio da construção de multicamadas responsivas (LbL) sobre superfícies de pilares de implantes para tratamento da peri-implantite. Por fim, o último artigo se refere ao desenvolvimento de um novo material responsivo ao pH, à base poli(ácido metacrílico) (PMAA), sobre um revestimento antimicrobiano para superfícies de pilares de implantes. Do ponto de vista clínico, a ideia seria substituir o pilar parafusado por um produto revestido, para atuar de forma complementar nas intervenções atuais, no tratamento da doença já instalada. Caracterizações detalhadas sobre o material foram realizadas por meio de técnicas qualitativas e quantitativas. Do ponto de vista comercial, o filme se apresentou viável pela facilidade de preparo e espessura em escala nanométrica que não comprometeria a função do componente em contato com o tecido mole. O filme a base de PMAA também não interferiu nas propriedades físico-químicas requeridas para tais estruturas (pilares) e não interferiu na atividade antimicrobiana do sistema de liberação de drogas. Convenientemente, o filme também estimulou o prolongamento da membrana plasmática de células epiteliais demonstrando capacidade adesiva. Estudos *in vivo* validaram a biocompatibilidade dos materiais e confirmou a relevância dos reagentes para estimular a produção de colágeno no tecido ao redor. Os resultados do conjunto de publicações destacam o progresso concomitante aos desafios ainda presentes para viabilizar estudos em humanos. Contudo, mesmo diante de dados promissores, é preciso intensificar as pesquisas ainda na fase pré-clínica para estender o efeito antimicrobiano do sistema e garantir a integração do tecido mole nos pilares revestidos como uma estratégia indireta para aumentar a resistência do tecido mole à resposta inflamatória.

Palavras chave: Sistemas de liberação de medicamentos. Nanopartículas em multicamadas. Implantes dentários. Polieletrólitos.

Pereira MMA. Responsive coatings to combat infections in percutaneous implants: contextualizing concepts for the development of a new biomaterial [tese de doutorado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2024.

ABSTRACT

Infections associated with percutaneous implants, such as peri-implant disease, are a prevalent late-stage biological complication that, if left untreated, can lead to bone loss around the implants and ultimately compromise rehabilitation success. In this context, we present a comprehensive discussion that spans current clinical procedures, the conceptual framework, and the development of an innovative biomaterial to address established infections, consolidated into five interrelated publications. The first article details a clinical sequence of procedures used to treat peri-implantitis in a susceptible patient, with a follow-up over nine years. Following this, we analyze the discrepancy between the high volume of research in material development and the stagnation in the emergence of commercial products. Our findings indicate that, out of 1,777 studies on this topic, over 80% remain in the *in vitro* laboratory phase, highlighting the challenges that preclinical investigations face before transitioning to clinical applications. In the third publication, we focus on defining the essential triad for a successful biomaterial development in this field: disease understanding, proposed interventions, and implant components, contextualizing concepts of prevention and treatment across different categories. Subsequently, we delve into the chemical principles and biological effects of a controlled drug release strategy via the construction of responsive multilayers (LbL) on implant abutment surfaces for peri-implantitis treatment. Finally, the fifth article discusses the development of a novel pH-responsive material based on poly(methacrylic acid) (PMAA) as an antimicrobial coating for implant abutment surfaces. Clinically, this material aims to replace the screw-retained abutment with a coated product to complement existing interventions in treating established disease. Detailed material characterization was performed using both qualitative and quantitative techniques. From a commercial perspective, the film demonstrated viability due to its easy preparation and nanoscale thickness, which would not compromise the component's function in contact with soft tissue. The PMAA-based film did not alter the physicochemical properties required for these structures (abutments) nor affect the drug delivery system's antimicrobial activity. Conveniently, it also promoted the extension of epithelial cell plasma membranes, indicating adhesive capability. *In vivo* studies also validated the biocompatibility of the materials and confirmed the importance of reagents in stimulating collagen production in the surrounding tissue. The collective findings from these publications highlight the concurrent progress and challenges that remain in facilitating human studies. Despite promising data, further preclinical research is essential to extend the antimicrobial effect of the system and ensure soft tissue integration with the coated abutments as an indirect strategy to enhance soft tissue resistance to inflammatory responses.

Key words: Drug delivery systems. Layer-by-layer nanoparticles. Dental implants. Polyelectrolytes.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 PROPOSIÇÃO	13
3 PUBLICAÇÕES	14
3.1 Publicação 1	14
3.2 Publicação 2	33
3.3 Publicação 3	45
3.4 Publicação 4	81
3.5 Publicação 5	101
4 CONCLUSÃO.....	148
REFERÊNCIAS	149
APÊNDICE A.....	154
ANEXO A	167

1 INTRODUÇÃO

Os implantes dentários desempenham um papel crucial na reabilitação de dentes perdidos. Classificado como um implante percutâneo, o implante dentário possui uma porção intra corpórea, com a região do parafuso fixada no osso alveolar, e uma porção extra corpórea, onde o componente (pilar do implante) é projetado através do tecido epitelial, permitindo seu acesso ao ambiente externo do corpo¹⁻³. Embora a instalação de implantes dentários seja uma prática consagrada para a restauração da função e estética oral, apresentando uma taxa de sucesso de até 98% após o primeiro ano de instalação⁴, a peri-implantite, surge como a principal causa de falhas nos implantes após a osseointegração.

A peri-implantite tem sido reconhecida como uma complicação crescente na odontologia contemporânea^{5,6}. Caracterizada, clinicamente, pela degradação progressiva do osso de suporte ao redor do implante, essa condição inflamatória é desencadeada pela formação de um biofilme disbiótico sobre a superfície do implante, que associada à susceptibilidade do hospedeiro, pode levar a perda do implante e, conseqüentemente, comprometer a longevidade dos tratamentos reabilitadores⁵. A prevalência de peri-implantite apresentou grande variação em relação a porcentagem de indivíduos afetados ao longo dos anos, transvertendo de 3% a 47% dos pacientes após a instalação do implante⁷⁻¹⁰. Um estudo mais recente, realizado em 2021, apontou uma prevalência alarmante, mostrando que cerca de 56% dos pacientes desenvolvem peri-implantite entre 2 e 7,8 anos após a instalação da prótese definitiva⁶. Esses dados sugerem que a prevalência dessa condição pode ter sido subestimada até a definição de critérios diagnósticos melhor padronizados em 2017⁵.

De fato, com o aumento global do número de implantes dentários, a gestão dessa complicação tem um grande desafio tanto para os clínicos, quanto para a comunidade científica que busca estratégias para combater a doença⁶. A preocupação com os números de pacientes acometidos com a doença transcende a consequência clínica do avanço desta condição inflamatória. Além da perda do implante, com a progressão da doença, bactérias patogênicas podem invadir a corrente sanguínea e alcançar órgãos vitais, como pulmões e coração, além do sistema capilar periférico¹¹. De forma preocupante, espécies microbianas orais têm sido associadas a diversas doenças sistêmicas graves, incluindo câncer, artrite reumatoide e diabetes, o que ressalta o impacto das condições orais na saúde geral¹².

Nos últimos anos, diversas estratégias clínicas vêm sendo investigadas com o intuito de prevenir e tratar a peri-implantite^{13,14}. Dentre os métodos atuais, a remoção mecânica do

biofilme com o auxílio de curetas permanece como o procedimento padrão inicial para qualquer paciente¹⁵. No entanto, ainda não há consenso na literatura sobre os benefícios da associação de métodos de desinfecção química (como antissépticos e antibióticos locais) a tecnologias, tais como a aplicação de laser, terapia fotodinâmica e antibióticos sistêmicos¹⁵⁻¹⁷. A recomendação de abordagens não cirúrgicas e cirúrgicas está relacionada à obtenção do desfecho clínico desejado¹⁵ e à possibilidade de remoção eficaz do biofilme aderido. Contudo, estes métodos não impedem o indivíduo de desenvolver a doença e muitas vezes são ineficientes no combate do avanço da condição inflamatória¹⁶. Em se tratando do antibiótico sistêmico, o uso prolongado e indiscriminado desse medicamento, tem contribuído para o desenvolvimento da resistência bacteriana, levando à seleção de cepas mais resistentes e, consequentemente, tornando os tratamentos, em geral, menos efetivos e as infecções mais difíceis de serem tratadas¹⁸⁻²⁰. Além disso, esses medicamentos podem causar efeitos adversos, como distúrbios gastrointestinais e desequilíbrios na microbiota, afetando a saúde e a qualidade de vida do paciente^{18,19}.

Diante desse quadro e considerando que a doença é iniciada por um biofilme aderido sobre a superfície do pilar/implante, o desenvolvimento de métodos para prevenir ou tratar a doença através de revestimentos com propriedades antimicrobianas, surge como uma estratégia de enorme valor. Não obstante, os desafios no desenvolvimento de biomateriais para tal finalidade ainda persistem. Esta afirmativa é evidenciada pelo crescente número de pesquisas neste campo e a ausência de produtos comercialmente disponíveis²¹. Um dos principais obstáculos para o avanço dessa área é encontrar um equilíbrio microrganismos-células humanas, de forma que os novos materiais sejam eficazes no combate a infecção sem induzir toxicidade aos tecidos circundantes²¹. Além disso, a escolha da região do implante a ser revestida é um ponto crítico a ser considerado, pois as diferentes partes dos implantes dentários, como o pilar do implante e o implante propriamente dito, interagem com tecidos de funções distintas²².

O pilar, em particular, é um componente intermediário de grande relevância clínica, pois está em contato direto com a mucosa oral e o tecido mole peri-implantar, servindo como uma conexão entre o ambiente oral externo e a porção interna do implante inserido no osso alveolar²². Essa característica torna o pilar do implante um candidato ideal para revestimentos antimicrobianos, especialmente porque pode ser facilmente substituído, quando em caso de pilares parafusados, sendo estes recomendados para pacientes considerados fatores de risco para peri-implantite^{15,17,22}. Contudo, qualquer revestimento desenvolvido para superfícies de implantes deve respeitar as propriedades físico-químicas inerentes à região em questão.

Enquanto os implantes propriamente ditos necessitam de superfícies mais rugosas, com valores de rugosidade acima de 1 μm , os pilares, como componentes conectivos entre implante e coroa, apresentam o desafio de receber o revestimento sem que suas características essenciais, como a lisura e a hidrofiliabilidade, sejam comprometidas²³⁻²⁶. Dessa forma, é crucial preservar as propriedades físico-químicas dos pilares para garantir a eficiência e a integração do revestimento ao ambiente bucal^{23,26}.

Dentro deste contexto, tecnologias emergentes, como os sistemas de liberação controlada de fármacos, apresentam-se como alternativas promissoras para aumentar a eficiência clínica dos tratamentos²⁷. Como os antibióticos ainda são os protagonistas químicos mais importantes no tratamento de doenças infecciosas, a ideia de reduzir a resistência microbiana pode ser alcançada por meio da administração controlada e direcionada deste medicamento^{28,29}. A técnica que permite a liberação localizada de agentes antimicrobianos, tais como antibiótico, tem demonstrado eficácia no controle da colonização bacteriana, sem os riscos associados ao uso sistêmico indiscriminado de antibióticos³⁰. Nesse sentido, superfícies projetadas para minimizar a colonização bacteriana podem representar uma nova fronteira no tratamento e na prevenção da peri-implantite, com potencial para melhorar significativamente a taxa de sucesso dos implantes.

Um sistema de liberação de drogas requer a construção de um revestimento que funcione como uma matriz carreadora para incorporar a droga na concentração requerida e liberar diante da condição alvo. Nesse sentido, a metodologia *layer-by-layer* (LbL) à base de água surge como uma estratégia inteligente para geração de superfícies liberadoras de fármacos voltadas para aplicações biomédicas³¹⁻³³. O método LbL baseia-se na adsorção alternada simples de espécies multivalentes complementares em um substrato por meio de interações eletrostáticas, ligações de hidrogênio ou outras interações secundárias³¹⁻³³. Esse método permite a criação de camadas biocompatíveis na superfície do implante, que podem incorporar concentrações de agentes antimicrobianos dentro de uma estrutura multicamada³¹⁻³³. Por sua vez, as multicamadas de polieletrólitos são normalmente construídas por meio da deposição sequencial de polieletrólitos aniônicos e catiônicos, aproveitando interações eletrostáticas^{34,35}. Os materiais utilizados para formar essas camadas incluem polímeros sintéticos e naturais, como DNA e proteínas, bem como lipídios, como lipossomas³⁶⁻³⁹. Ao projetar estruturas multicamadas responsivas a diferentes condições físicas, como temperatura, pH e umidade, é possível ajustar o carregamento e a liberação de cargas, otimizando a eficácia dos antibióticos^{40,41}.

Recentemente, nosso grupo de pesquisa desenvolveu e validou um novo sistema de distribuição de medicamentos, utilizando a deposição sequencial de polieletrólitos aniônicos e

catiônicos sobre a superfície de titânio (Ti)^{27,30}. Uma consolidação de dez camadas duplas foi formada pela interação eletrostática entre ácido poliacrílico (PAA) e a poli-L-lisina (PLL), com posterior incorporação da tetraciclina (TC) como droga de escolha^{27,30}. A TC é vantajosa por sua autofluorescência, permitindo a visualização do antibiótico no sistema LbL e proporcionando melhor compreensão do comportamento do medicamento ao longo do tempo, ainda na fase laboratorial³⁰. Além disso, a TC é um antibiótico bacteriostático com um amplo espectro de ação contra organismos Gram-positivos e Gram-negativos^{42,43}, e capaz de inibir a síntese de proteínas bacterianas e a atividade da collagenase tecidual humana, o que a torna eficaz para administração local^{44,45}.

Resultados iniciais mostraram uma interação química satisfatória entre as multicamadas poliméricas e o Ti, bem como a eficácia antimicrobiana da TC liberada contra *Porphyromonas gingivalis* W83 (*P. gingivalis*) nas primeiras 24 horas²⁷. No entanto, observou-se uma liberação reduzida da droga entre o primeiro e sétimo dia²⁷, o que invalidaria a aplicação clínica no sistema. A rápida liberação da TC ocorre devido à sua natureza hidrofílica e à característica hidrofóbica do sistema multicamadas (composto pelos polímeros PAA e PLL)²⁷. A interação fraca entre os componentes (sistema/droga) faz com que a substância tenda a se desprender do sistema polimérico. Para solucionar essa questão, desenvolvemos um complexo com a beta-ciclodextrina aniônica (β -CD), uma substância anfifílica, ou seja, uma molécula que possui simultaneamente propriedades hidrofílicas e hidrofóbicas, juntamente com a TC, com o objetivo de melhorar a retenção da TC no sistema LbL e assegurar uma liberação controlada em uma concentração desejável por pelo menos 7 dias³⁰.

As ciclodextrinas (CD) são definidas como oligossacarídeos cíclicos que possuem uma cavidade interna hidrofóbica e uma superfície externa hidrofílica^{46,47}, permitindo a formação de complexos com uma variedade de moléculas⁴⁸⁻⁵⁰. A β -CD aniônica, em particular, pode aumentar a solubilidade aquosa e a biodisponibilidade de fármacos pouco solúveis em água^{46,51-53}. Estudos recentes demonstraram que um sistema gelificante à base de β -CD, induzido termicamente, pode liberar agentes antimicrobianos de maneira controlada⁵⁴. Os resultados mostraram uma liberação regular do fármaco a uma taxa de 10% ao dia em condições simuladas de bolsa periodontal, evidenciando a β -CD como potencial molécula transportadora para sistemas de liberação de medicamentos⁵⁴.

Modificações químicas na superfície da β -CD pode levar a mudanças significativas nas interações droga- β -CD, afetando a bioaplicação pretendida⁵⁵. A β -CD aniônica, com suas cargas negativas, tem sido empregada no desenvolvimento de sistemas multicamadas, formando complexos com substâncias catiônicas^{56,57}. Aqui, consideramos que a carga negativa

da β -CD sustentaria a deposição de TC no revestimento LbL, [PAA/PLL]₁₀, proporcionando um controle aprimorado da liberação do antibiótico ao longo do tempo³⁰. Corroborando com os princípios químicos, o complexo sintetizado por nosso grupo de pesquisa, permitiu a permanência da TC por até 30 dias dentro do sistema³⁰. Convenientemente, a concentração da TC liberada foi maior que a mínima necessária para combater *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, por até 15 dias. Contudo, o mesmo cenário pode ser observado independentemente da condição de pH, ou seja, a liberação da concentração da droga foi alta mesmo em ambiente simulando saúde com pH neutro³⁰. Em adição, a alta concentração da droga incorporada admite toxicidade quando em contato com células mamárias.

É diante deste cenário, que propomos investir em uma próxima etapa e desenvolver um filme sensível ao pH utilizando ácido metacrílico (MAA) para: aprimorar o sistema de liberação de drogas em multicamadas, com o objetivo de reduzir a toxicidade por contato; controlar a concentração da droga liberada; manter a atividade antimicrobiana do sistema de liberação de drogas e promover a adesão de células epiteliais. O MAA é um ácido carboxílico que se adapta a variações de pH, colapsando em ambientes ácidos (abaixo de 5,5) e se expandindo em pH mais altos, fazendo com que o polímero adote uma configuração mais estendida, o que o torna ideal para revestimentos biomédicos⁵⁸. Suas propriedades, como hidrofiliabilidade, biocompatibilidade e capacidade de promover cicatrização e formação vascular, além de sua viabilidade comercial, reforçam seu potencial para aplicações biomédicas⁵⁸⁻⁶³. Estudos *in vivo* reforçam esses achados e demonstram que biomateriais à base de MAA não apenas promovem a formação de vasos sanguíneos e a cicatrização de feridas, mas também influenciam a expressão gênica e os perfis de sinalização celular⁵⁹⁻⁶³.

Desse modo, a justificativa deste estudo está fundamentada no impacto substancial que a peri-implantite exerce sobre a prática clínica, afetando tanto o sucesso em longo prazo dos implantes dentários quanto o bem-estar geral dos pacientes. A relevância da pesquisa está relacionada à necessidade de aprofundar o conhecimento sobre conceitos no desenvolvimento de abordagens que integrem desde intervenções clínicas atuais e com eficácia controlada até avanços tecnológicos, para uma visão atualizada e abrangente do tratamento da peri-implantite e suas futuras possibilidades. A ausência de uma estratégia preventiva eficiente e a falta de consenso em relação ao tratamento desta doença ressaltam a importância de investigar novas abordagens, com ênfase nos revestimentos antimicrobianos para pilares de implantes dentários.

4 CONCLUSÃO

- Apesar das incertezas no tratamento da peri-implantite, a resolução do quadro clínico foi alcançada por meio de uma abordagem multidisciplinar, com procedimentos reconstrutivos, orientação de higiene e retornos constantes. A manutenção da saúde peri-implantar a longo prazo requer controle constante da placa bacteriana e suporte clínico contínuo, destacando que o sucesso resulta da combinação de diversas estratégias e cuidados.
- A estagnação das superfícies antimicrobianas para aplicação clínica revela fragilidades que permeiam o atual sistema de pesquisa básica e pré-clínica. Há substancialmente menos atividade neste tópico em termos de experimentação *in vivo* com tais superfícies do que estudos *in vitro*. As investigações ainda esbarram em vários desafios a serem superados antes de avançar para o cenário clínico.
- A eficácia dos revestimentos antimicrobianos depende diretamente de sua habilidade em resistir ao ambiente desafiador da cavidade oral, preservando tanto a integridade quanto a funcionalidade do material. Para alcançar sucesso clínico, é crucial considerar as propriedades dos materiais e as tecnologias empregadas no revestimento, bem como as características específicas da doença, a proposta de tratamento, as partes do implante onde o revestimento será aplicado e o potencial de uso prático.
- Nesse sentido, a montagem Layer-by-Layer (LbL) oferece grande potencial para o desenvolvimento de revestimentos antimicrobianos para o combate à peri-implantite, devido à sua capacidade de incorporar medicamentos e responder a estímulos. Embora eficaz na liberação controlada de fármacos, o sistema LbL enfrenta desafios no ambiente complexo da cavidade oral, exigindo aprimoramentos para maior durabilidade e prevenção da doença.
- Por fim, o filme à base de poli(ácido metacrílico) (PMAA), sobre o sistema de multicamadas com a droga, atua como um revestimento inovador, que não apenas aprimora o selamento do tecido mole, mas também mantém a eficácia antibacteriana, reduz a toxicidade e controla a liberação do fármaco. Embora os resultados sejam promissores, é crucial intensificar as pesquisas clínicas e superar barreiras comerciais para garantir a ampla adoção dessas soluções na odontologia.

REFERÊNCIAS

1. Derks J, Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol*. 2015; 42 Suppl 16: S158–71.
2. Fransson C, Wennström J, Tomasi C, Berglundh T. Extent of peri-implantitis-associated bone loss. *J Clin Periodontol*. 2009; 36: 357–63.
3. Mombelli A, Müller N, Cionca N. The epidemiology of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*. 2012; 23 Suppl 6: 67–76.
4. Pjetursson B, Asgeirsson A, Zwahlen M, Sailer I. Improvements in implant dentistry over the last decade: comparison of survival and complication rates in older and newer publications. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014; 29 Suppl: 308–24.
5. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Periodontol*. 2018; 89 Suppl 1: S267–90.
6. Romandini M, Lima C, Pedrinaci I, Araoz A, Soldini MC, Sanz M. Prevalence and risk/protective indicators of peri-implant diseases: A university-representative cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res*. 2021; 32: 112–22.
7. Berglundh T, Persson L, Klinge B. A systematic review of the incidence of biological and technical complications in implant dentistry reported in prospective longitudinal studies of at least 5 years. *J Clin Periodontol*. 2002; 29 Suppl 3: 197–212.
8. Fransson C, Wennström J, Tomasi C, Berglundh T. Extent of peri-implantitis-associated bone loss. *J Clin Periodontol*. 2009; 36: 357–63.
9. Mombelli A, Müller N, Cionca N. The epidemiology of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*. 2012; 23 Suppl 6: 67–76.
10. Derks J, Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol*. 2015; 42 Suppl 16: S158–71.
11. Kane SF. The effects of oral health on systemic health. *Gen Dent*. 2017;
12. Yue C, Zhao B, Kuijer R, van der Mei HC, Busscher HJ, Rochford ETJ. The implant infection paradox: why do some succeed when others fail? Opinion and discussion paper. *Eur Cell Mater*. 2015; 29: 303–13.
13. Rokaya D, Srimaneepong V, Wisitrasameewon W, Humagain M, Thunyakitpisal P. Peri-implantitis Update: Risk Indicators, Diagnosis, and Treatment. *Eur J Dent*. 2020; 14: 672–82.
14. Ephros H, Kim S, DeFalco R. Peri-implantitis: Evaluation and Management. *Dent Clin North Am*. 2020; 64: 305–13.
15. Herrera D, Berglundh T, Schwarz F, Chapple I, Jepsen S, Sculean A, et al. Prevention and treatment of peri-implant diseases-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol*. 2023; 50 Suppl 26: 4–76.
16. Rokaya D, Srimaneepong V, Wisitrasameewon W, Humagain M, Thunyakitpisal P. Peri-implantitis Update: Risk Indicators, Diagnosis, and Treatment. *Eur J Dent*. 2020; 14: 672–82.

17. Ephros H, Kim S, DeFalco R. Peri-implantitis: Evaluation and Management. *Dent Clin North Am*. 2020; 64: 305–13.
18. Yue C, Zhao B, Kuijer R, van der Mei HC, Busscher HJ, Rochford ETJ. The implant infection paradox: why do some succeed when others fail? Opinion and discussion paper. *Eur Cell Mater*. 2015; 29: 303–13.
19. Percival SL, Suleman L, Vuotto C, Donelli G. Healthcare-associated infections, medical devices and biofilms: risk, tolerance and control. *J Med Microbiol*. 2015; 64: 323–34.
20. Jepsen K, Jepsen S. Antibiotics/antimicrobials: systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced periodontitis. *Periodontol 2000*. 2016; 71: 82–112.
21. De Avila ED, Nagay BE, Pereira MMA, Barão VAR, Pavarina AC, Van Den Beucken JJJP. Race for Applicable Antimicrobial Dental Implant Surfaces to Fight Biofilm-Related Disease: Advancing in Laboratorial Studies vs Stagnation in Clinical Application. *ACS Biomater Sci Eng*. 2022; 8: 3187–98.
22. Block MS. Dental Implants: The Last 100 Years. *J Oral Maxillofac Surg*. 2018; 76: 11–26.
23. Bollen CML, Papaioanno W, Van Eldere J, Schepers E, Quirynen M, Van Steenberghe D. The influence of abutment surface roughness on plaque accumulation and peri-implant mucositis. *Clin Oral Implants Res*. 1996; 7: 201–11.
24. Zechner W, Trinkl N, Watzak G, Busenlechner D, Tepper G, Haas R, et al. Radiologic follow-up of peri-implant bone loss around machine-surfaced and rough-surfaced interforaminal implants in the mandible functionally loaded for 3 to 7 years. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2004;
25. Khang W, Feldman S, Hawley CE, Gunsolley J. A Multi-Center Study Comparing Dual Acid-Etched and Machined-Surfaced Implants in Various Bone Qualities. *J Periodontol*. 2001; 72: 1384–90.
26. Teughels W, Van Assche N, Sliepen I, Quirynen M. Effect of material characteristics and/or surface topography on biofilm development. *Clin Oral Implants Res*. 2006;17 Suppl 2: 68–81.
27. de Avila ED, Castro AGB, Tagit O, Krom BP, Löwik D, van Well AA, et al. Anti-bacterial efficacy via drug-delivery system from layer-by-layer coating for percutaneous dental implant components. *Appl Surf Sci*. 2019; 488: 194–204.
28. Boehler C, Kleber C, Martini N, Xie Y, Dryg I, Stieglitz T, et al. Actively controlled release of Dexamethasone from neural microelectrodes in a chronic in vivo study. *Biomaterials*. 2017; 129:1 76–87.
29. Reinbold J, Hierlemann T, Urich L, Uhde AK, Müller I, Weindl T, et al. Biodegradable rifampicin-releasing coating of surgical meshes for the prevention of bacterial infections. *Drug Des Devel Ther*. 2017; 11: 2753–62.

30. Verza BS, van den Beucken JJJP, Brandt J V., Jafelicci Junior M, Barão VAR, Piazza RD, et al. A long-term controlled drug-delivery with anionic beta cyclodextrin complex in layer-by-layer coating for percutaneous implants devices. *Carbohydr Polym.* 2021; 257: 117604.
31. Del Hoyo-Gallego S, Pérez-Álvarez L, Gómez-Galván F, Lizundia E, Kuritka I, Sedlarik V, et al. Construction of antibacterial poly(ethylene terephthalate) films via layer by layer assembly of chitosan and hyaluronic acid. *Carbohydr Polym.* 2016; 143: 35–43.
32. Hu X, Ji J. Covalent layer-by-layer assembly of hyperbranched polyether and polyethyleneimine: multilayer films providing possibilities for surface functionalization and local drug delivery. *Biomacromolecules.* 2011; 12: 4264–71.
33. Xiao FX, Pagliaro M, Xu YJ, Liu B. Layer-by-layer assembly of versatile nanoarchitectures with diverse dimensionality: a new perspective for rational construction of multilayer assemblies. *Chem Soc Rev.* 2016; 45: 3088–121.
34. Donath E, Sukhorukov G, Caruso F, Davis S, Möhwald H. Novel Hollow Polymer Shells by Colloid-Templated Assembly of Polyelectrolytes. *Angewandte Chemie.* 1998;
35. Caruso F, Caruso RA, Möhwald H. Nanoengineering of inorganic and hybrid hollow spheres by colloidal templating. *Science.* 1998; 282: 1111–4.
36. Jia Y, Li J. Molecular Assemblies of Biomimetic Microcapsules. *Langmuir.* 2019; 35: 8557–64.
37. Städler B, Chandrawati R, Goldie K, Caruso F. Capsosomes: subcompartmentalizing polyelectrolyte capsules using liposomes. *Langmuir.* 2009; 25: 6725–32.
38. Van Den Beucken JJJP, Vos MRJ, Thüne PC, Hayakawa T, Fukushima T, Okahata Y, et al. Fabrication, characterization, and biological assessment of multilayered DNA-coatings for biomaterial purposes. *Biomaterials.* 2006; 27: 691–701.
39. de Avila ED, van Oirschot BA, van den Beucken JJJP. Biomaterial-based possibilities for managing peri-implantitis. *J Periodontal Res.* 2020; 55: 165–73.
40. Kim BS, Lee H Il, Min Y, Poon Z, Hammond PT. Hydrogen-bonded multilayer of pH-responsive polymeric micelles with tannic acid for surface drug delivery. *Chem Commun (Camb).* 2009; 4194–6.
41. Zhu Z, Gao N, Wang H, Sukhishvili SA. Temperature-triggered on-demand drug release enabled by hydrogen-bonded multilayers of block copolymer micelles. *J Control Release.* 2013; 171: 73–80.
42. Rasmussen K, Nikrad J, Reilly C, Li Y, Jones RS. N-Acetyl-l-cysteine effects on multi-species oral biofilm formation and bacterial ecology. *Lett Appl Microbiol.* 2016; 62: 30–8.
43. Tsuchiya H, Shirai T, Nishida H, Murakami H, Kabata T, Yamamoto N, et al. Innovative antimicrobial coating of titanium implants with iodine. *J Orthop Sci.* 2012; 17: 595–604.

44. Cha JK, Lee JS, Kim CS. Surgical Therapy of Peri-Implantitis with Local Minocycline: A 6-Month Randomized Controlled Clinical Trial. *J Dent Res.* 2019; 98: 288–95.
45. Jeong J, Song W, Cooper WJ, Jung J, Greaves J. Degradation of tetracycline antibiotics: Mechanisms and kinetic studies for advanced oxidation/reduction processes. *Chemosphere.* 2010; 78: 533–40.
46. Gómez-Galván F, Pérez-Álvarez L, Matas J, Álvarez-Bautista A, Poejo J, Duarte CM, et al. Preparation and characterization of soluble branched ionic β -cyclodextrins and their inclusion complexes with triclosan. *Carbohydr Polym.* 2016; 142: 149–57.
47. Laza-Knoerr AL, Gref R, Couvreur P. Cyclodextrins for drug delivery. *J Drug Target.* 2010; 18: 645–56.
48. Santos CIAV, Ribeiro ACF, Esteso MA. Drug Delivery Systems: Study of Inclusion Complex Formation between Methylxanthines and Cyclodextrins and Their Thermodynamic and Transport Properties. *Biomolecules.* 2019; 9.
49. Varan G, Varan C, Erdoğan N, Hıncal AA, Bilensoy E. Amphiphilic cyclodextrin nanoparticles. *Int J Pharm.* 2017; 531: 457–69.
50. Pérez-Álvarez L, Matas J, Gómez-Galván F, Ruiz-Rubio L, León LM, Vilas-Vilela JL. Branched and ionic β -Cyclodextrins multilayer assembling onto polyacrylonitrile membranes for removal and controlled release of triclosan. *Carbohydr Polym.* 2017; 156: 143–51.
51. Archontaki HA, Vertzoni M V., Athanassiou-Malaki MH. Study on the inclusion complexes of bromazepam with β - and β -hydroxypropyl-cyclodextrins. *J Pharm Biomed Anal.* 2002; 28: 761–9.
52. Arima H, Miyaji T, Irie T, Hirayama F, Uekama K. Enhancing effect of hydroxypropyl-beta-cyclodextrin on cutaneous penetration and activation of ethyl 4-biphenyl acetate in hairless mouse skin. *Eur J Pharm Sci.* 1998; 6: 53–9.
53. Arima H, Yunomae K, Miyake K, Irie T, Hirayama F, Uekama K. Comparative studies of the enhancing effects of cyclodextrins on the solubility and oral bioavailability of tacrolimus in rats. *J Pharm Sci.* 200; 90: 690–701.
54. Morelli L, Cappelluti MA, Ricotti L, Lenardi C, Gerges I. An Injectable System for Local and Sustained Release of Antimicrobial Agents in the Periodontal Pocket. *Macromol Biosci.* 2017; 17.
55. Gómez-Galván F, Pérez-Álvarez L, Matas J, Álvarez-Bautista A, Poejo J, Duarte CM, et al. Preparation and characterization of soluble branched ionic β -cyclodextrins and their inclusion complexes with triclosan. *Carbohydr Polym.* 2016; 142: 149–57.
56. Martin A, Tabary N, Chai F, Leclercq L, Junthip J, Aubert-Viard F, et al. Build-up of an antimicrobial multilayer coating on a textile support based on a methylene blue-poly(cyclodextrin) complex. *Biomed Mater.* 2013; 8.

57. Martin A, Tabary N, Leclercq L, Junthip J, Degoutin S, Aubert-Viard F, et al. Multilayered textile coating based on a β -cyclodextrin polyelectrolyte for the controlled release of drugs. *Carbohydr Polym.* 2013; 93: 718–30.
58. Corsaro C, Neri G, Santoro A, Fazio E. Acrylate and Methacrylate Polymers' Applications: Second Life with Inexpensive and Sustainable Recycling Approaches. *Materials (Basel)*. 2021; 15.
59. Martin DC, Semple JL, Sefton M V. Poly(methacrylic acid-co-methyl methacrylate) beads promote vascularization and wound repair in diabetic mice. *J Biomed Mater Res A*. 2010; 93: 484–92.
60. Fitzpatrick LE, Lisovsky A, Sefton M V. The expression of sonic hedgehog in diabetic wounds following treatment with poly(methacrylic acid-co-methyl methacrylate) beads. *Biomaterials*. 2012; 33: 5297–307.
61. Lisovsky A, Sefton M V. Shh pathway in wounds in non-diabetic Shh-Cre-eGFP/Ptch1-LacZ mice treated with MAA beads. *Biomaterials*. 2016. 102:198–208.
62. Lisovsky A, Chamberlain MD, Wells LA, Sefton MV. Cell Interactions with Vascular Regenerative MAA-Based Materials in the Context of Wound Healing. *Adv Healthc Mater*. 2015; 4: 2375–87.
63. Androschuk AM, Tam TH, Mahou R, Lo C, Salter MW, Sefton M V. Methacrylic acid-based biomaterials promote peripheral innervation in the subcutaneous space of mice. *bioRxiv*. 2022; 2022. 04. 03. 486876.