

RESSALVA

Atendendo a solicitação do(a) autor(a), o texto completo desse trabalho será disponibilizado no repositório a partir de 05/02/2026.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José dos Campos
Instituto de Ciência e Tecnologia

FERNANDA ZAPATER PIERRE GUARDEZI

**COMPLEXOS POLIELETRÓLITOS DE QUITOSANA E XANTANA
CARREGADOS COM ATIVOS NATURAIS E SINTÉTICOS:
estudo físico/químico e microbiológico para aplicação de *drug
delivery***

2024

FERNANDA ZAPATER PIERRE GUARDEZI

**COMPLEXOS POLIELETRÓLITOS DE QUITOSANA E XANTANA CARREGADOS
COM ATIVOS NATURAIS E SINTÉTICOS: estudo físico/químico e
microbiológico para aplicação de *drug delivery***

Tese apresentada ao Instituto de Ciência e Tecnologia, Universidade Estadual Paulista (Unesp), Campus de São José dos Campos, como parte dos requisitos para obtenção do título de DOUTOR(A), pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE BUCAL.

Área: Prótese dentária. Linha de pesquisa: Desenvolvimento de biomateriais em saúde bucal.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Luiz Souto Borges

Coorientadora: Profa. Dra. Lilian de Siqueira

São José dos Campos

2024

Instituto de Ciência e Tecnologia [internet]. Normalização de tese e dissertação [acesso em 2024]. Disponível em <http://www.ict.unesp.br/biblioteca/normalizacao>

Apresentação gráfica e normalização de acordo com as normas estabelecidas pelo Serviço de Normalização de Documentos da Seção Técnica de Referência e Atendimento ao Usuário e Documentação (STRAUD).

Guardezi, Fernanda Zapater Pierre

Complexos polieletrólitos de quitosana e xantana carregados com ativos naturais e sintéticos: estudo físico/químico e microbiológico para aplicação de drug delivery / Fernanda Zapater Pierre Guardezi. - São José dos Campos : [s.n.], 2024.

86 f. : il.

Tese (Doutorado em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal) - Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde Bucal - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos, 2024.

Orientador: Alexandre Luiz Souto Borges

Coorientadora: Lilian de Siqueira

1. Polieletrólitos. 2. Quitosana. 3. Compostos fitoquímicos. 4. Sistema de liberação de medicamentos. 5. Interface implante dentário-pivô . I. Borges, Alexandre Luiz Souto, orient. II. Siqueira, Lilian de, coorient. III. Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia, São José dos Campos. IV. Universidade Estadual Paulista 'Júlio de Mesquita Filho' - Unesp. V. Universidade Estadual Paulista (Unesp). VI. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Esta pesquisa está diretamente alinhada com o objetivo 3 (saúde e bem-estar) dos “Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS)”, que visa assegurar uma vida saudável e promover o bem-estar para todos em todas as idades. Com o aumento da expectativa de vida, a procura por tratamentos reabilitadores em pacientes edêntulos ficará cada vez maior nos consultórios odontológicos, principalmente relacionados a implante dentários, visto que a popularização deste procedimento está crescendo com os anos. Com o aumento dessa demanda, torna-se evidente a necessidade de desenvolver meios complementares para auxiliar na manutenção da saúde oral nesses casos, pois o paciente reabilitado também corre riscos de inflamação e infecção, mesmo quando há uma boa higienização e regularidade de visita ao dentista. A implementação de um biomaterial capaz de realizar a liberação controlada de fármaco localmente pode promover mais longevidade do tratamento e qualidade de vida para o paciente.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

This research is directly aligned with objective 3 (health and well-being) of the “Sustainable Development Goals (SDGs)”, which aims to ensure healthy lives and promote well-being for people of all ages. With increasing life expectancy, there is a growing demand for rehabilitative treatments in edentulous patients in dental offices, particularly in relation to dental implants, as the popularity of this procedure continues to grow over the years. With this increasing demand, the need to develop complementary means to help maintain oral health in these cases becomes evident, as rehabilitated patients are also at risk of inflammation and infection, even when practicing good hygiene and making regular visits to the dentist. The implementation of a biomaterial capable of locally controlled drug release can promote greater treatment longevity and enhance the quality of life for the patient.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Assoc. Alexandre Luiz Souto Borges (Orientador)

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Profa. Dra. Ligia Ferreira Gomes

Universidade de São Paulo (USP)

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Campus de São Paulo

Prof. Dr. Ilton José Baraldi

Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR)

Campus de Medianeira

Profa. Dra. Luana Marotta Reis de Vasconcellos

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

Prof. Dr. João Maurício Ferraz da Silva

Universidade Estadual Paulista (Unesp)

Instituto de Ciência e Tecnologia

Campus de São José dos Campos

São José dos Campos, 05 de fevereiro de 2024.

DEDICATÓRIA

À minha amada vizinha, Nancy de Camargo Zapater (*in memoriam*), por incentivar minha dedicação aos estudos e por me ensinar que o aprendizado, nunca é tirado de nós. Obrigada por ter feito parte da minha vida!

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Deus, por me conceder a vida com saúde, por ter me colocado em uma família abençoada com pessoas incríveis, cada um com seu jeito único de ser, e por sempre me guiar pelos caminhos tortuosos da vida com esperança e fé.

Aos meus pais, Rosemeire Zapater e Mario Antonio Sawaia Pierre, pelo apoio incondicional nesta jornada que é a vida, obrigada por sempre acreditarem em mim, nos meus sonhos e por não medirem esforços para me auxiliar. Sem o amor de vocês eu não teria chegado aonde estou!

Ao meu marido, Jeferson Fernando Guardezi, por toda a paciência e cumplicidade. Por estar sempre ao meu lado, ouvindo minhas angústias, meus medos...torcendo pelas minhas superações e conquistas! Sempre disposto a ajudar, obrigada por todo o apoio e amor!

Agradeço aos familiares, por sempre torcem por mim: Geovanna Zapater Xavier, Rosenilze Zapater Xavier, Wilson Roberto Xavier, Roseana Zapater, Kleber Lopes, Bruna Zapater Xavier Alves, Diogo Socci Alves, Lorena Xavier Alves, Maria Nina Sawaya Pierre, Magaly Aparecida Sawaya Pierre, Fábio Pierre Fracasso, Daniele Oliveira Fracasso, Murilo Pierre Fracasso, Ana Lúcia Teixeira Fracasso, Sirlei Heiss Guardezi e Luis Fernando Guardezi. Obrigada especial para meus cunhados, Jéssica Sibila Guardezi e Matheus Filipe Lourenço, por terem me concedido a benção de ser madrinha da pequena Manuela.

A UNESP-SJC, por ter sido minha segunda casa desde os meus 16 anos onde entrei como aluna do cursinho PreVest. A universidade me proporcionou muito mais do que conhecimento...conheci pessoas extraordinárias ao longo dessa jornada, que enriqueceram minha vida em todos os sentidos. Vivi momentos inesquecíveis neste lugar, que vou levar para sempre comigo.

Ao meu orientador por me inspirar e sempre incentivar seus alunos ao aprendizado contínuo e a exploração de novos conhecimentos. Agradeço a oportunidade de ter trabalhado em uma área totalmente nova e desafiadora, pois acredito ter me tornado uma grande entusiasta no ramo dos biomateriais!

Agradeço imensamente a minha coorientadora Lilian de Siqueira, por ter me ajudado a desenvolver essa pesquisa desde o início, onde eu tinha muitas dúvidas e questionamentos. Obrigada pela paciência e companhia nos dias de laboratório, compartilhando conhecimento e aprendendo junto comigo. A nossa colaboração ultrapassou as fronteiras profissionais, evoluindo para uma sincera amizade. Você é uma pessoa especial, obrigada por tudo!

À empresa PRODUMED, a colaboração de vocês foi essencial para que fosse possível seguir com os ensaios microbiológicos assegurando a qualidade das amostras! Um agradecimento especial a todos os funcionários, e particularmente a Antonio Carlos Carvalho Junior, pela disposição e pela cordialidade com que fui recebida, proporcionando-me um entendimento detalhado dos processos da empresa. Esta experiência foi extremamente valiosa, pois me mostrou na prática a importância da parceria empresa-universidade!

Às amigas: Natalia Inês Gonçalves, pela amizade e por ser minha parceira nas experiências que a pós-graduação nos proporcionou; Joyce Ferreira Arcanjo, obrigada por todos os anos de amizade e por se fazer presente na minha vida e Vanessa Faria pelos momentos descontraídos e leves durante esses anos da pós.

À professora Dayane Batista Tada, docente da Unifesp-SJC, obrigada por compartilhar seus conhecimentos e me auxiliar nas análises de liberação. Sua orientação foi fundamental para a obtenção desses resultados!

Agradeço a mestranda Lara Steffany de Carvalho, por se disponibilizar a fazer os ensaios microbiológicos desta pesquisa comigo, obrigada por ter sido sempre muito atenciosa e prestativa! Foi muito bom ter trabalhado junto com você!

Agradeço a Unifesp-SJC por me disponibilizar o acesso ao equipamento de MEV e a Verônica Ribeiro dos Santos por fazer as análises com excelência.

Agradeço imensamente ao professor Leandro Raniero, docente da Universidade do Vale do Paraíba (Univap), que de prontidão aceitou meu pedido e me concedeu acesso ao equipamento que eu necessitava para fazer as análises de liberação. Estendo essa gratidão a mestranda Giulia Capizzani, pela disposição em manusear o equipamento e analisar cada gota comigo!

Agradeço ao CEANMED – Central Analítica Multiusuário da Universidade Tecnológica Federal do Paraná - Campus Medianeira, Paraná/Brasil, pelos ensaios realizados

Agradeço ao doutorando Rafael Pinto de Mendonça, por compartilhar seus conhecimentos e disponibilizar seu tempo em me ajudar no manuseio do equipamento de FTIR sempre com muita paciência e educação!

Ao aluno de pós-doutorado, Paulo Henrique Fonseca do Carmo, obrigada pela disposição em compartilhar seus conhecimentos quando eu me recorria a você! A clareza da sua didática me ajudou em muitos momentos desta pesquisa!

À Angela Maria Moraes, professora titular da faculdade de engenharia química da Unicamp, agradeço por ter sido tão prestativa e ter me atendido todas as vezes que solicitei sua ajuda, mesmo não a conhecendo pessoalmente.

Agradeço ao pessoal técnico-administrativo do departamento de prótese, pelas conversas, risadas e cafezinhos durante todos esses anos!

Agradeço aos professores do ICT-UNESP. Todos foram muito importantes na minha construção profissional e pessoal!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (Capes) – Código de Financiamento 001.

"Crê em tí mesmo, age e verás os resultados. Quando te esforças, a vida também se esforça para te ajudar". (Chico Xavier)

RESUMO

Guardezi, FZP. Complexos polieletrólitos de quitosana e xantana carregados com ativos naturais e sintéticos: estudo físico/químico e microbiológico para aplicação de *drug delivery* [tese]. São José dos Campos (SP): Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Ciência e Tecnologia; 2024.

A eficácia dos implantes osseointegrados é amplamente reconhecida na literatura científica. Contudo, infiltrações bacterianas na junção implante-pilar podem desencadear inflamação nos tecidos circundantes, contribuindo para a evolução de condições mais sérias, como a peri-implantite. O objetivo desse estudo foi produzir complexos polieletrólitos (PECs) de quitosana (Q) e xantana (X) em forma de membranas, carregá-las com ativos naturais e sintéticos antimicrobianos, caracterizá-las estruturalmente e avaliá-las frente a degradação enzimática, cinética de liberação e ações antimicrobianas com finalidade de aplicação para *drug delivery*. Membranas de QX a 1% (m/v) foram produzidas em três proporções, totalizando doze grupos experimentais: QX (1:1); QX (1:2), QX (2:1), QX-P (com própolis) (1:1); QX-P (1:2); QX-P (2:1); QX-C (com canela) (1:1); QX-C (1:2); QX-C (2:1) e CLX (com clorexidina 0,2%) (1:1); CLX (1:2); CLX (2:1). Para os estudos de caracterização foram feitas análises da espessura em estado seco; análises morfológicas superficial e transversal em Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV); análise estrutural de espectroscopia de infravermelho por transformada de Fourier (FTIR); análise de degradação por perda de massa sob ação da enzima lisozima; e análise da cinética de liberação dos ativos em saliva artificial. Para os testes microbiológicos, análises de verificação de halo de inibição e ação antibiofilme foram feitas contra cepas de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) e *Escherichia coli* (*E. coli*). Os resultados demonstraram que a espessura das membranas variou conforme a proporção, sendo que o grupo QX (1:2) apresentou a maior média de 1,022 mm \pm 0,2, seguida respectivamente do QX (1:1) com 0,641 mm \pm 0,1 e QX (2:1) com 0,249 mm \pm 0,1. Nas imagens de MEV é possível observar uma maior presença de fibras, rugosidade e porosidade nos grupos QX (1:2) e QX (1:1) respectivamente, e, no QX (2:1) uma superfície mais lisa, uniforme e fina. No FTIR foram confirmados os picos característicos dos materiais isoladamente, além de observar as ligações iônicas que ocorreram para formação dos PECs. Na análise de degradação, os grupos com ativos naturais adicionados tiveram melhores taxas de sobrevivência do que os grupos QX. No teste de liberação, os grupos QX-P tiveram uma cinética mais lenta que os QX-C, cuja liberação acumulada de 100% foi feita em 24 h. Já nos testes do halo inibitório, somente os grupos CLX tiveram ação sobre as duas cepas, e os QX-P tiveram sobre *S. aureus*. Nas análises antibiofilme, os grupos CLX apresentaram as maiores taxas de redução metabólica nas duas cepas (\pm 79%); os grupos QX-P apresentaram taxas de redução similares em ambas as cepas, porém com percentual um pouco maior para *E. coli* (60- 80%) e os grupos QX-C tiveram grande discrepância entre as duas cepas: de 35 a 70% para *S. aureus* e 14 a 19% para *E. coli*. Pode-se concluir que, frente as análises feitas, o comportamento do material foi afetado diretamente pelos ativos adicionados a matriz polimérica. As proporções de Q ou X afetaram somente a espessura final. Quanto a aplicação proposta de *drug delivery*, os dispositivos apresentaram grande potencial, principalmente os grupos CLX e QX-P.

Palavras-chave: polieletrólitos; quitosana; compostos fitoquímicos; sistemas de liberação de medicamentos; interface implante dentário-pivô

ABSTRACT

Guardezi, FZP. *Polyelectrolyte complexes of chitosan and xanthan loaded with natural and synthetic actives: physicochemical and microbiological study for drug delivery application. [doctorate thesis]. São José dos Campos (SP): São Paulo State University (Unesp), Institute of Science and Technology; 2024.*

The effectiveness of osseointegrated implants is widely recognized in scientific literature. However, bacterial infiltrations at the implant-abutment interface may trigger inflammation in surrounding tissues, contributing to the development of more serious conditions, such as peri-implantitis. The aim of this study was to produce chitosan (Q) and xanthan (X) polyelectrolyte complexes (PECs) in the form of membranes, load them with natural and synthetic antimicrobial actives, characterize them structurally, and evaluate them for enzymatic degradation, release kinetics, and antimicrobial actions for drug delivery applications. QX membranes at 1% (w/v) were produced in three proportions, totaling twelve experimental groups: QX (1:1), QX (1:2), QX (2:1), QX-P (with propolis) (1:1), QX-P (1:2), QX-P (2:1), QX-C (with cinnamon) (1:1), QX-C (1:2), QX-C (2:1), and CLX (with 0.2% chlorhexidine) (1:1), CLX (1:2), CLX (2:1). Characterization studies included analyses of dry state thickness, surface and cross-sectional morphology using Scanning Electron Microscopy (SEM), structural analysis by Fourier Transform Infrared (FTIR) spectroscopy, mass loss degradation analysis under lysozyme action, and active release kinetics analysis in artificial saliva. Microbiological tests included verification analyses of inhibition halos and antibiofilm action against strains of *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) and *Escherichia coli* (*E. coli*). Results showed that membrane thickness varied according to proportion, with group QX (1:2) presenting the highest average of 1.022 mm \pm 0.2, followed by QX (1:1) with 0.641 mm \pm 0.1, and QX (2:1) with 0.249 mm \pm 0.1. SEM images showed greater presence of fibers, roughness, and porosity in groups QX (1:2) and QX (1:1) respectively, while QX (2:1) exhibited a smoother, more uniform, and thinner surface. FTIR confirmed characteristic peaks of the materials individually, besides showing ionic bonds formed for PECs. Degradation analysis revealed that groups with added natural actives had better survival rates than QX groups. In release tests, QX-P groups exhibited slower kinetics than QX-C, with 100% cumulative release achieved in 24 h. In inhibitory halo tests, only CLX groups exhibited action against both strains, while QX-P acted against *S. aureus*. Antibiofilm analyses showed CLX groups with the highest metabolic reduction rates in both strains (\pm 79%); QX-P groups showed similar reduction rates in both strains, slightly higher for *E. coli* (60-80%), and QX-C groups had a significant discrepancy between strains: 35-70% for *S. aureus* and 14-19% for *E. coli*. In conclusion, material behavior was directly affected by added actives to the polymeric matrix. Proportions of Q or X only affected final thickness. Regarding proposed drug delivery applications, the devices showed great potential, especially CLX and QX-P groups.

Keywords: polyelectrolytes; chitosan; phytochemicals; drug delivery systems; dental implant-abutment design.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fases de instalação dos implantes dentários	21
Figura 2 - Processo de osseointegração	22
Figura 3 - Tipos de conexões dos implantes	23
Figura 4 - Fluxograma de trabalho	29
Figura 5 - Desenho esquemático dos dispositivos usados para produção das membranas	33
Figura 6 - Disposição das amostras para ensaio de degradação	36
Figura 7 - Aspecto visual antes da secagem	41
Figura 8 - Aspecto visual após a secagem	42
Figura 9 - Membranas após 24h de impregnação	42
Figura 10 - Fotomicrografias do grupo QX (1:1)	43
Figura 11 - Fotomicrografias do grupo QX (1:2)	44
Figura 12 - Fotomicrografias do grupo QX (2:1)	45
Figura 13 - Gráfico de transmitância da Q e X.....	45
Figura 14 - Gráfico de transmitância dos grupos QX.....	46
Figura 15 - Gráfico de transmitância dos extratos	47
Figura 16 - Gráfico de transmitância dos grupos QX-C	47
Figura 17 - Gráfico de transmitância dos grupos QX-P	48
Figura 18 - Comparação de todos os grupos.....	49
Figura 19 - Gráfico comparativo nos dois tempos analisados do grupo QX-C	50
Figura 20 - Gráfico comparativo nos dois tempos analisados do grupo QX-P	51
Figura 21 - Picos característicos dos extratos	52
Figura 22 - Picos observados a partir das diluições seriadas do extrato de canela ..	52
Figura 23 - Picos observados a partir das diluições seriadas do extrato de própolis	53
Figura 24 - Curva de calibração da canela	54
Figura 25 - Curva de calibração do própolis	55
Figura 26 - Cinética de liberação da canela.....	55
Figura 27 - Cinética de liberação do própolis.....	56
Figura 28 - Ensaio sobre <i>S. aureus</i>	57
Figura 29 - Ensaio sobre <i>E. coli</i>	57

Figura 30 - Placas de Petri com os grupos QX e CLX de ambas as cepas.....	58
Figura 31 - Ensaio sobre <i>S. aureus</i>	59
Figura 32 - Ensaio sobre <i>E. coli</i>	59
Figura 33 - Redução (%) metabólica sobre <i>S. aureus</i>	61
Figura 34 - Redução (%) metabólica sobre <i>E. coli</i>	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASTM	American Society for Testing and Materials
BHI	Brain Heart Infusion
C	Canela
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
CLX	Clorexidina
CMM	Concentração Microbica Mínima
DO	Densidade Óptica
ETO	Ethylene Oxide
FTIR	Fourier Transform Infrared Spectroscopy
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
P	Própolis
PBS	Phosphate Buffered Saline
PCL	Policaprolactona
PECs	Polyelectrolyte complexes
PLA	Polylactic Acid
Q	Quitosana
RPM	Rotação por minuto
UFC	Unidade Formadora de Colônias
X	Xantana

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 REVISÃO DE LITERATURA	21
2.1 Implantes dentários	21
2.2 Biomateriais.....	24
3 PROPOSIÇÃO	28
3.1 Objetivos específicos	28
4 MATERIAL E MÉTODOS	29
4.1 Confeção	29
4.1.1 Escolha dos fitoterápicos	30
4.1.2 Escolha das metodologias	30
4.1.3 Confeção das membranas	31
4.2 Ensaio de caracterização	34
4.2.1 Espessura	34
4.2.2 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	34
4.2.3 Espectroscopia de infravermelho transformada de Fourier (FTIR)	35
4.2.4 Degradação enzimática	35
4.2.5 Análise de liberação dos extratos	36
4.3 Ensaio microbiológico.....	38
4.3.1 Verificação de halo de inibição.....	38
4.3.2 Verificação da ação antibiofilme	38
5 RESULTADO	40
5.1 Confeção	40
5.2 Ensaio de caracterização	42
5.2.1 Espessura	43
5.2.2 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	43
5.2.3 Espectroscopia de infravermelho transformada de Fourier (FTIR)	45
5.2.4 Degradação enzimática	49
5.2.5 Análise de liberação	51
5.3 Ensaio microbiológico.....	56
5.3.1 Verificação de halo de inibição.....	57

5.3.2 Verificação da ação antibiofilme	59
6 DISCUSSÃO	64
6.1 Confeção	64
6.2 Caracterização	65
6.2.1 Espessura	65
6.2.2 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	67
6.2.3 Espectroscopia de infravermelho transformada de Fourier (FTIR)	68
6.2.4 Degradação enzimática	70
6.2.5 Análise de liberação	73
6.3 Ensaio microbiológicos.....	74
6.3.1 Verificação de halo de inibição.....	74
6.3.2 Verificação da ação antibiofilme	75
REFERÊNCIAS	79

7 CONCLUSÃO

Com os resultados obtidos e analisados, pode-se listar as seguintes conclusões:

- A metodologia de produção dos PECs afetou o aspecto final das membranas, e a utilização de agitador mecânico de alta capacidade juntamente com uma bomba injetora foi fundamental para garantir suspensões finais mais uniformes e possíveis de reprodutibilidade;
- A incorporação dos extratos alcoólicos por impregnação não foi eficaz;
- A alteração na proporção de Q:X não afetou diretamente os resultados de degradação, liberação e atividade antimicrobiana. Porém teve diferenças significativas quanto a espessura final;
- A adição dos extratos nas membranas aumentou a taxa de sobrevivência frente a degradação enzimática;
- Os grupos QX-P apresentaram uma cinética de liberação mais lenta comparado aos QX-C.
- Os grupos CLX apresentaram as maiores taxas de redução metabólica (>79%) frente as cepas de *S. aureus* e *E. coli* quando comparados aos grupos QX-P e QX-C, com diferenças estatisticamente significantes.
- Os grupos QX-P e QX-C tiveram taxas de redução semelhantes frente ao *S. aureus* (de 70 a 35%) sem apresentar diferenças estatisticamente significantes.
- Os grupos QX-P tiveram taxas de redução maiores (de 80 a 62%) frente ao *E. coli* quando comparados aos grupos QX-C (de 14 a 19%), com diferenças estatisticamente significantes.

REFERÊNCIAS

Academy of Osseointegration. 2010 Guidelines of the Academy of Osseointegration for the provision of dental implants and associated patient care. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2010;25:620–7.

Ahmadi S, Hivechi A, Bahrami SH, Milan PB, Ashraf SS. Cinnamon extract loaded electrospun chitosan/gelatin membrane with antibacterial activity. *Int J Biol Macromol* 2021;173:580–90. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.01.156>.

Ahmed EM. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *J Adv Res* 2015;6:105–21.

Albrektsson T, Albrektsson B. Osseointegration of bone implants: A review of an alternative mode of fixation. *Acta Orthop* 1987;58:567–77. <https://doi.org/10.3109/17453678709146401>.

AlKahtani RN. The implications and applications of nanotechnology in dentistry: A review. *Saudi Dental Journal* 2018;30:107–16. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2018.01.002>.

Aloise JP, Curcio R, Laporta MZ, Rossi L, da Silva AMÁ, Rapoport A. Microbial leakage through the implant-abutment interface of Morse taper implants in vitro. *Clin Oral Implants Res* 2010;21:328–35. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01837.x>.

Alves MJ dos S, de Sousa MHO, de Moura NF, Cesca K, Verruck S, Monteiro AR, et al. Starch nanoparticles containing phenolic compounds from green propolis: Characterization and evaluation of antioxidant, antimicrobial and digestibility properties. *Int J Biol Macromol* 2024;255:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.128079>.

Andrade JKS, Denadai M, Andrade GRS, Nascimento C da C, Barbosa PF, Jesus MS, et al. Development and characterization of microencapsules containing spray dried powder obtained from Brazilian brown, green and red propolis. *Food Research International* 2018;109:278–87. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.04.048>.

Argin-Soysal S, Kofinas P, Lo YM. Effect of complexation conditions on xanthan-chitosan polyelectrolyte complex gels. *Food Hydrocoll* 2009;23:202–9. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2007.12.011>.

de Avila ED, van Oirschot BA, van den Beucken JJJP. Biomaterial-based possibilities for managing peri-implantitis. *J Periodontal Res* 2020;55:165–73. <https://doi.org/10.1111/jre.12707>.

Bai M, Jin X, Cen Z, Yu K, Yu H, Xiao R, et al. GC–MS and FTIR spectroscopy for the identification and assessment of essential oil components of five cinnamon

leaves. *Brazilian Journal of Botany* 2021;44:525–35. <https://doi.org/10.1007/s40415-021-00751-7>.

Balekjian AY, Hoerman KC, Berzinskas VJ. Lysozyme of the human parotid gland secretion: its purification and physicochemical properties. *Biochem Biophys Res Commun* 1969;35:887–94.

Bapat RA, Joshi CP, Bapat P, Chaubal T V., Pandurangappa R, Jnanendrappa N, et al. The use of nanoparticles as biomaterials in dentistry. *Drug Discov Today* 2019;24:85–98.

Baroli B. Hydrogels for tissue engineering and delivery of tissue-inducing substances. *J Pharm Sci* 2007;96:2197–223. <https://doi.org/10.1002/jps.20873>.

Batista RA, Espitia PJP, Vergne DMC, Vicente AA, Pereira PAC, Cerqueira MA, et al. Development and evaluation of superabsorbent hydrogels based on natural polymers. *Polymers (Basel)* 2020;12:2–11. <https://doi.org/10.3390/POLYM12102173>.

Belibasakis GN. Microbiological and immuno-pathological aspects of peri-implant diseases. *Arch Oral Biol* 2014;59:66–72. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2013.09.013>.

Bellini MZ, Pires ALR, Vasconcelos MO, Moraes ÂM. Comparison of the properties of compacted and porous lamellar chitosan-xanthan membranes as dressings and scaffolds for the treatment of skin lesions. *J Appl Polym Sci* 2012;125:E421–31. <https://doi.org/10.1002/app.36693>.

Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol* 2018;89:S313–8. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0739>.

Bhattarai N, Gunn J, Zhang M. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62:83–99. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.07.019>.

Blocher WC, Perry SL. Complex coacervate-based materials for biomedicine. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2017;9:76–8. <https://doi.org/10.1002/wnan.1442>.

Braga MEM, Pato MTV, Silva HSRC, Ferreira EI, Gil MH, Duarte CMM, et al. Supercritical solvent impregnation of ophthalmic drugs on chitosan derivatives. *J Supercrit Fluids* 2008;44:245–57. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.supflu.2007.10.002>.

Brolund A. Overview of ESBL-producing Enterobacteriaceae from a Nordic perspective. *Infect Ecol Epidemiol* 2014;4. <https://doi.org/10.3402/iee.v4.24555>.

Buenger D, Topuz F, Groll J. Hydrogels in sensing applications. *Prog Polym Sci* 2012;37:1678–719.

Buwalda SJ, Boere KWM, Dijkstra PJ, Feijen J, Vermonden T, Hennink WE. Hydrogels in a historical perspective: From simple networks to smart materials. *Journal of Controlled Release* 2014;190:254–73. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.03.052>.

Cao X, Cai X, Chen R, Zhang H, Jiang T, Wang Y. A thermosensitive chitosan-based hydrogel for sealing and lubricating purposes in dental implant system. *Clin Implant Dent Relat Res* 2019;21:324–35. <https://doi.org/10.1111/cid.12738>.

de Castro LLRL, Silva LGL, Abreu IR, Braz CJF, Rodrigues SCS, Moreira-Araújo RS dos R, et al. Biodegradable PBAT/PLA blend films incorporated with turmeric and cinnamomum powder: A potential alternative for active food packaging. *Food Chem* 2024;439:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.138146>.

Cerbasi KP. Bacterial etiology and treatment of peri-implantitis. *Innov Implant j, Biomater Esthet (Impr)* 2010;5:50–5.

Chirila L, Constantinescu GC, Danila A, Popescu A, Constantinescu RR, Săndulache IM. Functionalization of textile materials with bioactive polymeric systems based on propolis and cinnamon essential oil. *Industria Textila* 2020;71:186–92.

Cicciù M, Fiorillo L, Cervino G. Chitosan use in dentistry: A systematic review of recent clinical studies. *Mar Drugs* 2019;17:1–14. <https://doi.org/10.3390/md17070417>.

Ćirić A, Medarević Đ, Čalija B, Dobričić V, Mitrić M, Djekic L. Study of chitosan/xanthan gum polyelectrolyte complexes formation, solid state and influence on ibuprofen release kinetics. *Int J Biol Macromol* 2020;148:942–55. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.01.138>.

Compton S, Clark D, Chan S, Kuc I, Wubie B, Levin L. Dental Implants in the Elderly Population: A Long-Term Follow-up. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2017;32:164–70. <https://doi.org/10.11607/jomi.5305>.

Dallan PRM, Moreira PDL, Petinari L, Malmonge SM, Beppu MM, Genari SC, et al. Effects of chitosan solution concentration and incorporation of chitin and glycerol on dense chitosan membrane properties. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2006;80:394–405. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30610>.

Dash M, Chiellini F, Ottenbrite RM, Chiellini E. Chitosan - A versatile semi-synthetic polymer in biomedical applications. *Progress in Polymer Science (Oxford)* 2011;36:981–1014. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2011.02.001>.

Denkbaş EB, Ottenbrite RM. Perspectives on: Chitosan drug delivery systems based on their geometries. *J Bioact Compat Polym* 2006;21:351–68. <https://doi.org/10.1177/0883911506066930>.

- Derks J, Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol* 2015;42:S158–71. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12334>.
- Dobie K, Smith G, Sloan AJ, Smith AJ. Effects of alginate hydrogels and TGF- β 1 on human dental pulp repair in vitro. *Connect Tissue Res* 2002;43:387–90. <https://doi.org/10.1080/03008200290000574>.
- Galler KM, Hartgerink JD, Cavender AC, Schmalz G, D'Souza RN. A customized self-assembling peptide hydrogel for dental pulp tissue engineering. *Tissue Eng Part A* 2012;18:176–84. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2011.0222>.
- Hu Y, Zhou W, Zhu C, Zhou Y, Guo Q, Huang X, et al. The Synergistic Effect of Nicotine and Staphylococcus aureus on Peri-Implant Infections. *Front Bioeng Biotechnol* 2021;9. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.658380>.
- Ishimatsu H, Kitamura C, Morotomi T, Tabata Y, Nishihara T, Chen KK, et al. Formation of Dentinal Bridge on Surface of Regenerated Dental Pulp in Dentin Defects by Controlled Release of Fibroblast Growth Factor-2 From Gelatin Hydrogels. *J Endod* 2009;35:858–65. <https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.03.049>.
- Jin SG. Production and application of biomaterials based on polyvinyl alcohol (PVA) as Wound Dressing. *Chem Asian J* 2022;2–13.
- Jorge AOC. *Microbiologia e Imunologia Oral*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.
- Kenawy E, Omer AM, Tamer TM, Elmeligy MA, Eldin MSM. Fabrication of biodegradable gelatin/chitosan/cinnamaldehyde crosslinked membranes for antibacterial wound dressing applications. *Int J Biol Macromol* 2019;139:440–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.191>.
- Kim J, Hwang J, Seo Y, Jo Y, Son J, Choi J. Engineered chitosan–xanthan gum biopolymers effectively adhere to cells and readily release incorporated antiseptic molecules in a sustained manner. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* 2017;46:68–79. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2016.10.017>.
- Kinalski M de A, Pires ALC, Saporiti JM, dos Santos MBF. Dental implant therapy in the Brazilian Public System: an overview of the last decade. *Braz J Oral Sci* 2020;1–11.
- Kumar A, Rao KM, Han SS. Application of xanthan gum as polysaccharide in tissue engineering: A review. *Carbohydr Polym* 2018;180:128–44. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.10.009>.
- Lauritano D, Moreo G, Lucchese A, Viganoni C, Limongelli L, Carinci F. The impact of implant-abutment connection on clinical outcomes and microbial colonization: A narrative review. *Materials* 2020;13:1–12. <https://doi.org/10.3390/ma13051131>.

Lima M de M, Carneiro LC, Bianchini D, Dias ARG, Zavareze E da R, Prentice C, et al. Structural, Thermal, Physical, Mechanical, and Barrier Properties of Chitosan Films with the Addition of Xanthan Gum. *J Food Sci* 2017;82:698–705. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13653>.

Luo Y, Wang Q. Recent development of chitosan-based polyelectrolyte complexes with natural polysaccharides for drug delivery. *Int J Biol Macromol* 2014;64:353–67. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.12.017>.

Ma S, Yu B, Pei X, Zhou F. Structural hydrogels. *Polymer (Guildf)* 2016;98:516–35.

Malik NS, Ahmad M, Minhas MU, Tulain R, Barkat K, Khalid I, et al. Chitosan/Xanthan Gum Based Hydrogels as Potential Carrier for an Antiviral Drug: Fabrication, Characterization, and Safety Evaluation. *Front Chem* 2020;8. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00050>.

Meccatti VM, Martins KMC, Ramos L de P, Pereira TC, de Menezes RT, Marcucci MC, et al. Synergistic Antibiofilm Action of *Cinnamomum verum* and Brazilian Green Propolis Hydroethanolic Extracts against Multidrug-Resistant Strains of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* and Their Biocompatibility on Human Keratinocytes. *Molecules* 2023;28:2–16. <https://doi.org/10.3390/molecules28196904>.

Medina CMA, Villa-Correa YA. Gram-Negative Enteric Rods Associated to Early Implant Failure and Peri-Implantitis: Case Report and Systematic Literature Review. *Int J Odontostomat* 2015;9:329–36.

de Melo F, Milanesi FC, Angst PDM, Oppermann RV. A systematic review of the microbiota composition in various peri-implant conditions: data from 16S rRNA gene sequencing. *Arch Oral Biol* 2020;117:104776. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2020.104776>.

Mohamadinooripoor R, Kashanian S, Moradipour P, Sajadimajd S, Arkan E, Tajehmiri A, et al. Novel elastomeric fibrous composites of poly- ϵ -caprolactone/propolis and their evaluation for biomedical applications. *Journal of Polymer Research* 2022;29:3–17. <https://doi.org/10.1007/s10965-022-03165-5>.

Moş AC, Silaghi-Dumitrescu R, Sârbu C. Rapid and effective evaluation of the antioxidant capacity of propolis extracts using DPPH bleaching kinetic profiles, FT-IR and UV-vis spectroscopic data. *Journal of Food Composition and Analysis* 2011;24:516–22. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2010.11.006>.

Nair LS, Laurencin CT. Biodegradable polymers as biomaterials. *Progress in Polymer Science (Oxford)* 2007;32:762–98. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2007.05.017>.

Nguyen-Hieu T, Borghetti A, Aboudharam G. Peri-implantitis: from diagnosis to therapeutics. *J Investig Clin Dent* 2012;3:79–94. <https://doi.org/10.1111/j.2041-1626.2012.00116.x>.

Ngwabebhoh FA, Zandraa O, Patwa R, Saha N, Capáková Z, Saha P. Self-crosslinked chitosan/dialdehyde xanthan gum blended hypromellose hydrogel for the controlled delivery of ampicillin, minocycline and rifampicin. *Int J Biol Macromol* 2021;167:1468–78. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.11.100>.

Oliveira RN, Mancini MC, de Oliveira FCS, Passos TM, Quilty B, Thiré RM da SM, et al. FTIR analysis and quantification of phenols and flavonoids of five commercially available plants extracts used in wound healing. *Revista Matéria* 2016;21:767–79. <https://doi.org/10.1590/S1517-707620160003.0072>.

Ortman JM, Velkoff VA, Hogan H. An Aging Nation: The Older Population in the United States Population Estimates and Projections Current Population Reports. 2014.

Oryan A, Kamali A, Moshiri A, Baharvand H, Daemi H. Chemical crosslinking of biopolymeric scaffolds: Current knowledge and future directions of crosslinked engineered bone scaffolds. *Int J Biol Macromol* 2018;107:678–88. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.08.184>.

Paganotti RSN, Rezende J de C, Barbeira PJS. Discrimination Between Producing Regions of Brazilian Propolis by UV-VIS Spectroscopy and Partial Least Squares Discriminant Analysis. *Curr Anal Chem* 2014;10:537–44.

Pal TK. Fundamentals and history of implant dentistry. *Journal of the International Clinical Dental Research Organization* 2015;7:6. <https://doi.org/10.4103/2231-0754.172933>.

Paramelle D, Sadovoy A, Gorelik S, Free P, Hobley J, Fernig DG. A rapid method to estimate the concentration of citrate capped silver nanoparticles from UV-visible light spectra. *Analyst* 2014;139:4855–61. <https://doi.org/10.1039/c4an00978a>.

Park SH, Wang HL. Implant reversible complications: classification and treatments. *Implant Dent* 2005;14:211–20. <https://doi.org/10.1097/01.id.0000173334.60107.1a>.

Patel J, Maji B, Moorthy NSHN, Maiti S. Xanthan gum derivatives: Review of synthesis, properties and diverse applications. *RSC Adv* 2020;10:27103–36. <https://doi.org/10.1039/d0ra04366d>.

Pavia DL, Lampman GM, Kriz GS, Vyvyan JR. *Introdução à Espectroscopia*. 4th ed. Cengage Learning; 2010.

Pellizzer EP, Mello CC de, Santiago Junior JF, Mazaro JVQ. *Introdução ao estudo da prótese sobre implante . Prótese sobre implante - baseado em evidências científicas*. 1ª, Nova Odessa - SP: Napoleão; 2016, p. 19–49.

Persson GR, Samuelsson E, Lindahl C, Renvert S. Mechanical non-surgical treatment of peri-implantitis: A single-blinded randomized longitudinal clinical study. II. Microbiological results. *J Clin Periodontol* 2010;37:563–73. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01561.x>.

- Pieróg M, Gierszewska-Drużyńska M, Ostrowska-Czubenko J. Effect of ionic crosslinking agents on swelling behaviour of chitosan hydrogel membranes. *Prog Chem Appl Chitin Derivatives* 2009;14:75–82.
- Pigozzo MN, da Costa TR, Sesma N, Laganá DC. Immediate versus early loading of single dental implants: A systematic review and meta-analysis. *J Prosthet Dent* 2018;120:25–34.
- Pires ALR, Westin CB, Hernandez-Montelongo J, Sousa IMO, Foglio MA, Moraes AM. Flexible, dense and porous chitosan and alginate membranes containing the standardized extract of *Arrabidaea chica* Verlot for the treatment of skin lesions. *Materials Science and Engineering C* 2020;112:2–12. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110869>.
- Popa N, Novac O, Profire L, Lupusoru CE, Popa MI. Hydrogels based on chitosan-xanthan for controlled release of theophylline. *J Mater Sci Mater Med* 2010;21:1241–8. <https://doi.org/10.1007/s10856-009-3937-4>.
- Pye AD, Lockhart DEA, Dawson MP, Murray CA, Smith AJ. A review of dental implants and infection. *Journal of Hospital Infection* 2009;72:104–10.
- Rachtanapun P, Klunklin W, Jantrawut P, Jantanasakulwong K, Phimolsiripol Y, Seesuriyachan P, et al. Characterization of chitosan film incorporated with curcumin extract. *Polymers (Basel)* 2021;13:2–15. <https://doi.org/10.3390/polym13060963>.
- Rieger KA, Schiffman JD. Electrospinning an essential oil: Cinnamaldehyde enhances the antimicrobial efficacy of chitosan/poly(ethylene oxide) nanofibers. *Carbohydr Polym* 2014;113:561–8. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.06.075>.
- Rivest C, Morrison DWG, Ni B, Rubin J, Yadav V, Mahdavi A, et al. Microscale hydrogels for medicine and biology: synthesis, characteristics and applications. *Journal of Mechanics Os Materials and Structures* 2007;2:1103–19.
- Sato T, Mello D, Vasconcelos L, Valente AJM, Borges A. Chitosan-based coacervate polymers for propolis encapsulation: Release and cytotoxicity studies. *Int J Mol Sci* 2020;21:1–15. <https://doi.org/10.3390/ijms21124561>.
- Shrestha B, Srithavaj Theerathavaj ML, Thaweboon S, Thaweboon B. In vitro antimicrobial effects of grape seed extract on peri-implantitis microflora in craniofacial implants. *Asian Pac J Trop Biomed* 2012:822–5.
- Slaughter B V., Khurshid SS, Fisher OZ, Khademhosseini A, Peppas NA. Hydrogels in regenerative medicine. *Advanced Materials* 2009;21:3307–29. <https://doi.org/10.1002/adma.200802106>.
- de Souza RFB, de Souza FCB, Thorpe A, Mantovani D, Popat KC, Moraes ÂM. Phosphorylation of chitosan to improve osteoinduction of chitosan/xanthan-based

scaffolds for periosteal tissue engineering. *Int J Biol Macromol* 2020;143:619–32. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.12.004>.

Srinivasan M, Meyer S, Mombelli A, Müller F. Dental implants in the elderly population: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res* 2017;28:920–30. <https://doi.org/10.1111/clr.12898>.

Subramani K, Jung RE, Molenberg A, Hammerle CHF. Biofilm on dental implants: a review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009;24:616–26. <https://doi.org/10.5167/uzh-26110>.

Sutjarittangtham K, Sanpa S, Tunkasiri T, Chantawannakul P, Intatha U, Eitssayeam S. Bactericidal effects of propolis/poly(lactic acid) (PLA) nanofibres obtained via electrospinning. *J Apic Res* 2014;53:109–15. <https://doi.org/10.3896/IBRA.1.53.1.11>.

Tenório FS, Montanheiro TL do A, dos Santos AMI, Silva M dos S, Lemes AP, Tada DB. Chitosan hydrogel covalently crosslinked by gold nanoparticle: Eliminating the use of toxic crosslinkers. *J Appl Polym Sci* 2021;138:1–13. <https://doi.org/10.1002/app.49819>.

Veiga IG, Moraes ÂM. Study of the swelling and stability properties of chitosan-xanthan membranes. *J Appl Polym Sci* 2011;124:E154–60. <https://doi.org/10.1002/app.35526>.

Veiga RS, De Mendonça S, Mendes PB, Paulino N, Mimica MJ, Lagareiro Netto AA, et al. Artepillin C and phenolic compounds responsible for antimicrobial and antioxidant activity of green propolis and *Baccharis dracunculifolia* DC. *J Appl Microbiol* 2017;122:911–20. <https://doi.org/10.1111/jam.13400>.

Woodruff MA, Hutmacher DW. The return of a forgotten polymer - Polycaprolactone in the 21st century. *Progress in Polymer Science (Oxford)* 2010;35:1217–56. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2010.04.002>.

Wu B, Tang Y, Wang K, Zhou X, Xiang L. Nanostructured Titanium Implant Surface Facilitating Osseointegration from Protein Adsorption to Osteogenesis: The Example of TiO₂ NTAs. *Int J Nanomedicine* 2022;17:1865–79. <https://doi.org/10.2147/IJN.S362720>.