

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 03/11/2025.



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



Juliana Rios de Oliveira

**Sistema cristal líquido bioadesivo contendo citral contra bactérias
cariogênicas e efeito na perda mineral do esmalte dentário**

Araraquara

2022



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



Juliana Rios de Oliveira

**Sistema cristal líquido bioadesivo contendo citral contra bactérias
cariogênicas e efeito na perda mineral do esmalte dentário**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Mestre em Ciências Odontológicas, na Área de Odontopediatria.

Orientadora: Profa. Dra. Elisa Maria Aparecida Giro

Coorientadora: Profa. Dra. Fernanda Lourenção Brighenti

Araraquara

2022

O48s

Oliveira, Juliana Rios de

Sistema cristal líquido bioadesivo contendo citral contra bactérias cariogênicas e efeito na perda mineral do esmalte dentário / Juliana Rios de Oliveira. -- Araraquara, 2022

81 p. : il., tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara

Orientadora: Elisa Maria Aparecida Giro

Coorientadora: Fernanda Lourenção Brighenti

1. Cristais líquidos. 2. Cárie dentária. 3. Biofilmes. 4. Óleos vegetais. 5. Antibacterianos. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Odontologia, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Juliana Rios de Oliveira

**Sistema cristal líquido bioadesivo contendo citral contra bactérias
cariogênicas e efeito na perda mineral do esmalte dentário**

Comissão julgadora

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Odontológicas

Presidente e orientadora: Profa. Dra. Elisa Maria Aparecida Giro

2º Examinador: Profa. Dra. Josimeri Hebling

3º Examinador: Prof. Dr. Marlus Chorilli

Araraquara, 03 de novembro de 2022.

DADOS CURRICULARES

Juliana Rios de Oliveira

NASCIMENTO: 29/06/1996 – Conceição do Coité – BA

FILIAÇÃO: Marcos Luiz Souza de Oliveira e Izalmir Iza Rios de Oliveira

FORMAÇÃO ACADÊMICA

2014/2018: Graduação em Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMSP

2020/2022: Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, Área de Concentração: Odontopediatria – Curso de Mestrado pela Faculdade de Odontologia de Araraquara, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Dedico este trabalho

À Deus e a Nossa Senhora,

por todo amor e por sempre estarem presentes em tudo de mais belo que pude encontrar e viver.

Aos meus pais Marcos e Iza,

que são a razão de tudo. Vocês me ensinaram a sonhar e acreditar no melhor da vida. Obrigada por ser luz e por nunca perderem a fé em mim. Vocês são exemplo de amor, sabedoria, humanidade e companheirismo.

As minhas irmãs Alice e Amanda,

que são sinônimo de alegria, amizade e carinho. Sem vocês nada seria possível e serei eternamente grata por dividirem a vida comigo. Eu tenho muito orgulho de vocês que são os meus anjos na terra.

Amo vocês!

Agradecimentos Especiais

A minha orientadora, Professora Elisa (**Elisa Maria Aparecida Giro**) agradeço a oportunidade de realizar este trabalho. Obrigada pela paciência e pelo carinho. Agradeço por todos os ensinamentos compartilhados de forma admirável, e por contribuir grandemente com meu crescimento pessoal e profissional. Muito obrigada por tudo!

A minha coorientadora **Fernanda Lourenção Brighenti** sua contribuição foi essencial. Sempre muito cuidadosa e empenhada a ajudar. Obrigada por todos momentos compartilhados.

Ao professor **Marlus Chorolli**, que participou de todas as etapas para a realização deste trabalho. Obrigada pela disponibilidade e ensinamentos, suas considerações foram extremamente válidas.

As amigas irmãs **Amanda Brandão Soares e Luciana Solera Sales**, pelo apoio nos momentos mais difíceis e por me ajudar a ser uma pessoa melhor. Obrigada por todos os dias acreditarem em mim e por nunca duvidarem de que o meu sonho seria possível. Obrigada também, por me ofertarem uma nova família, que não mediram esforços para me ajudar nessa jornada.

Aos meus amigos **Caroline Anselmi de Oliveira, Igor Paulino Mendes Soares, Vinicius Krieger Costa Nogueira e Rafael Antonio de Oliveira Ribeiro** vocês são como casa. Obrigada por todo carinho, risadas, conselhos e ensinamentos. Sem dúvidas vocês são um dos melhores encontros que a vida me proporcionou e são a certeza de que nunca estive sozinha.

Aos meus amigos e colegas de laboratório: **Elis Barbosa, Túlio Ferrisse, Paulo G. Armelin, Willian Koppe Molíria Vieira**. A vocês serei eternamente grata, por sempre me incentivarem, acreditarem que o melhor estava por vir e por tornar o trabalho mais feliz. Em especial, agradeço a **Analú Barros de Oliveira** que me acolheu com muito carinho e trouxe paz para momentos de angústia, você é luz.

A **Gabriel Nunes e Camila Fernanda Roderó**, sem vocês e seus ensinamentos essa dissertação não seria possível. Obrigada por não medirem esforços para que o trabalho fosse concluído e por todo cuidado. Eu admiro muito vocês.

A tantos amigos, colegas e parceiros que já convivi ou ainda convivo: **Juliana Gaiotto, Letícia Melo, Kassandra Yupanqui** obrigada pelo coração imenso. Vocês são preciosas, sorte a nossa ter se encontrado.

A **Lídia Fernandes, Maria Luiza Pires e Vitória Peruchi**, por sempre me encontrarem com um sorriso no rosto, eu admiro muito a força e a determinação de vocês. Todo o carinho jamais será esquecido.

As minhas queridas amigas que tenho extrema admiração **Larissa Félix, Luana Dias, Camila Padovani, Camila Cavaça** obrigada por tornarem a minha jornada mais feliz, por comemorar as minhas vitórias e ser abrigo nas dificuldades.

Ao **Ranulfo** que se disponibilizou com muito carinho para me auxiliar na realização desse trabalho.

Aos meus amigos de infância e graduação : **Ana Caroline Rocha, Ana Clara Matos, Ana Laura Marques, Cananda Maria Trindade, Ellen Santos, Emanuele Mota, Ingridh Lobo, João Victor Ramos, Laura Falcão, Mariana Carvalho, Renata Granja, Paula Strauch** vocês são o meu porto seguro e mesmo com a distância nunca mediram esforços para me apoiar e fazer me sentir amada.

As minhas tias **Berenice Rute Rios Santos e Izaulina Rios da Silva**, por me ensinarem sobre a paixão por ensinar e de que jamais devemos deixar de demonstrar amor e de agradecer pela vida. Vocês são admiráveis.

A minha Dinda, minha segunda mãe **Dirlene Rios da Silva** que transmite amor pelos olhos. Exemplo de caráter, sabedoria e autenticidade. Com ela aprendi a ser forte.

A todos meus familiares, mas em especial **Albérico, Breno, Lívia Rios, Érico, Paulo, Gabriela e Isabela** que independente da distância se fizeram presentes todos os dias. Vocês são minha inspiração e os amo de todo coração! Agradeço também a **Lívia Carneiro**, por ter sido a primeira a me acolher enquanto profissional, por me abraçar e mostrar a sua paixão pela odontologia, você transformou a minha vida.

Agradeço a todos que contribuíram para a realização desse trabalho, para o meu crescimento e para minha felicidade.

Agradecimentos

Ao Laboratório de Pesquisa em Bioquímica e Microbiológica (LPBM) aos cuidados da professora Fernanda Brighenti, por oferecer o suporte e auxílio para a realização deste trabalho.

Ao Laboratório de Farmacotécnica e Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, na pessoa do Prof. Dr. Marlus Chorilli, onde foram realizadas as preparações e caracterização das formulações.

Ao Laboratório de Biomineralização da Faculdade de Odontologia de Araçatuba e ao professor Alberto Carlos Botazzo Delbem, por auxiliarem e oferecerem apoio para realização de análises importantes.

A todos os professores da Pós-Graduação, em especial aos Professores da Odontopediatria, pelos ensinamentos sobre pesquisa e docência. Vocês são referência, obrigada pela possibilidade de aprender sobre odontologia e vida.

Aos funcionários da Seção de Pós-graduação da Faculdade de Odontologia de Araraquara, Cristiano Lamounier e José Alexandre Garcia, por toda ajuda e prestatividade.

Aos funcionários da Biblioteca da Faculdade de Odontologia de Araraquara pela ajuda na organização desse trabalho.

À Unesp, em especial à Faculdade de Odontologia de Araraquara pela oportunidade. Agradeço a todos que nela trabalham: Reitoria, Diretoria, Portaria, Limpeza, aos funcionários em geral que são essenciais para que tudo aconteça. Também agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, em especial à Odontopediatria e os funcionários do departamento.

Aos pacientes atendidos nas clínicas da faculdade, por auxiliar no meu crescimento profissional e pessoal. Serei eternamente grata a todos que tive o prazer de encontrar e atender.

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.

“Nos bailes da vida aprendi a nada temer senão o correr da luta, aprendi também a andar com fé, pois a fé não costuma falhar.”
Berenice Rute Rios Santos”*

Santos BRR. Carta aberta [mensagem pessoal]. São Domingos, BA. Recebida pela família Rios; 2001.

Oliveira JR. Sistema cristal líquido bioadesivo contendo citral contra bactérias cariogênicas e efeito perda mineral do esmalte dentário [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2022.

RESUMO

Diversos produtos de origem natural apresentam ação contra micro-organismos cariogênicos. Contudo, devido à complexidade do biofilme, é desejável o desenvolvimento de formulações que permitam a liberação controlada da substância ativa. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar a ação de um sistema cristal líquido bioadesivo contendo citral contra bactérias cariogênicas e o efeito na perda mineral do esmalte. O citral foi incorporado a formulação composta por 30% de ácido oleico, 50% de álcool cetílico alcoxilado e 20% de dispersão aquosa de poloxamer 1%, em concentração 10 (FC1) e 15 (FC2) vezes a concentração inibitória mínima (CIM). As formulações foram caracterizadas físico-quimicamente e tiveram o perfil de liberação do citral determinado. Para as análises microbiológica e de perda de dureza do esmalte, o sistema contendo citral (FC2) foi comparado a uma formulação veículo (F) e ao citral (C). O digluconato de clorexidina 0,12% e o meio de cultura McBain foram usados como controle positivo e negativo respectivamente. O crescimento dos biofilmes polimicrobianos foi feito sobre blocos de esmalte bovino (n=14 por grupo), utilizando inóculo obtido a partir da saliva humana, em meio McBain, com exposição a sacarose 0,2%, 6 h por dia, durante 4 dias. O tratamento dos biofilmes com as formulações F e FC2 foi realizado por 5 minutos, em dias alternados. O citral (C) foi aplicado por um minuto uma vez ao dia e o digluconato de clorexidina foi aplicado por um minuto uma vez ao dia (CLX) e em dias alternados (CLX1.3). A acidogenicidade foi avaliada pela análise do pH do meio de cultura antigo, e a concentração de bactérias totais, bactérias acidúricas e estreptococos do grupo *mutans* no biofilme foi determinada. Nos blocos de esmalte foi aferida a dureza de superfície inicial e final, e calculada a porcentagem de perda de dureza (SH%). Os dados qualitativos foram analisados de forma descritiva, e os quantitativos tiveram os pressupostos de normalidade e homocedasticidade analisados para seleção dos testes estatísticos mais adequados. O nível de significância adotado foi de 5%. As formulações FC1 e FC2 apresentaram características de fluidos não newtonianos pseudoplásticos, e a adição de saliva determinou alterações estruturais, com aumento da viscosidade e do potencial adesivo. FC1 e FC2 liberaram respectivamente 22,9% e 40,7% do citral incorporado, nas primeiras 24 horas. A formulação FC2 liberou concentrações similares a CIM entre 1 h e 3 h e foi selecionada para as análises do biofilme e da perda mineral do esmalte. FC2 demonstrou boa ação antimicrobiana em biofilmes polimicrobianos e, em meio com sacarose, diferentemente dos demais tratamentos, o pH desse grupo se manteve próximo ao neutro por maior tempo. Além disso, FC2 determinou a menor taxa de perda de dureza do esmalte. Baseado nesses resultados, o sistema cristal líquido bioadesivo com a incorporação de citral (FC2), apresentou características físico-químicas adequadas, liberação controlada de citral, boa atividade antibacteriana e reduziu a perda mineral do esmalte dentário submetido a alto desafio cariogênico. Portanto, FC2 apresenta um grande potencial de uso como método auxiliar na prevenção da cárie dentária.

Palavras – chave: Cristais líquidos. Cárie dentária. Biofilmes. Óleos vegetais. Antibacterianos.

Oliveira JR. Bioadhesive liquid crystal system containing citral against cariogenic bacteria and enamel mineral loss [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2022.

ABSTRACT

Several natural products have an action against cariogenic microorganisms. However, due to the complexity of the biofilm, the development of formulations that allow the controlled release of the active substance is desirable. Therefore, the aim of this study was to evaluate the effect of a bioadhesive liquid crystal system containing citral against cariogenic bacteria and in mineral loss from dental enamel prevention. The concentrations of 10 times (FC1) and 15 times (FC2) citral minimum inhibitory concentration (MIC) were incorporated into a formulation composed of 30% oleic acid, 50% alkoxyated cetyl alcohol and 20% aqueous dispersion of 1% poloxamer. The formulations were physicochemically characterized and the citral release profile was determined. For microbiological and enamel hardness loss analyses, the system containing citral (FC2) was compared to a vehicle formulation (F) and to citral (C). A 0.12% Chlorhexidine digluconate solution and McBain culture medium were used as positive and negative controls, respectively. Polymicrobial biofilms were grown on bovine enamel blocks (n=14 per group), using inoculum from human saliva in McBain culture medium, with an intermittent 0.2% sucrose exposure (6 h/day), for four days. The treatment of biofilms with the formulations F and FC2 was carried out for 5 minutes every other day. Citral (C) was applied for one minute once a day and Chlorhexidine digluconate was applied for one minute once a day (CLX) and every other day (CLX1.3). The acidogenicity was evaluated by measuring the pH of the spent culture medium, and total bacteria, aciduric bacteria and *mutans* streptococci in the biofilm were quantified. The initial and final surface hardness were measured on the enamel blocks and the percentage of hardness loss (SH%) was calculated. The qualitative data were descriptively analyzed and quantitative data had the assumptions of normality and homoscedasticity analyzed to select the most appropriate statistical tests. The significance level adopted was 5%. The formulations FC1 and FC2 showed characteristics of non-Newtonian pseudoplastic fluids, and the addition of saliva determined structural changes, with an increase in viscosity and in the adhesive potential. FC1 and FC2 released 22.9% and 40.7% of the incorporated citral, respectively, in the first 24 hours. The formulation FC2 releasing between 1 h and 3 h was similar to citral MIC, and this formulation was selected for the biofilm and enamel mineral loss analyses. FC2 showed good antimicrobial action in polymicrobial biofilms and, even when exposed to sucrose-containing medium, unlike the other treatments, the pH of this group remained close to neutrality for a longer time. Overall, FC2 formulation determined the lowest rate of enamel hardness loss. Based on these findings, the bioadhesive liquid crystal system containing citral (FC2) had adequate physicochemical characteristics, controlled citral release, good antibacterial activity and decreased mineral loss from dental enamel subjected to high cariogenic challenge. Therefore, FC2 has a great potential as an adjuvant method in the prevention of dental caries.

Keywords: Liquid crystals. Dental caries. Biofilms. Plant oils. Anti-bacterial agents.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 PROPOSIÇÃO	15
2.1 Objetivos Específicos	15
3 REVISÃO DA LITERATURA	16
4 MATERIAL E MÉTODO	24
4.1 Obtenção dos Materiais para Preparo do Sistema	24
4.2 Coleta de Saliva para o Desenvolvimento do Biofilme Polimicrobiano	24
4.2.1 Análise da concentração de micro-organismos na saliva	25
4.3 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM) do Citral	26
4.4 Preparo do Sistema Bioadesivo com a Incorporação do Citral	26
4.5 Caracterização Físico-Química dos Sistemas	27
4.5.1 Microscopia de luz polarizada	27
4.5.2 Análises reológicas	27
4.5.3 Avaliação in vitro da força adesiva	29
4.5.4 Análise do perfil de liberação in vitro do citral	30
4.6 Avaliação da Capacidade de Interferência do Sistema Bioadesivo Contendo Citral na Formação do Biofilme Polimicrobiano e na Desmineralização do Esmalte de Dentes Bovinos	30
4.6.1 Definição dos grupos experimentais	31
4.6.2 Cálculo do tamanho amostral	31
4.6.3 Preparo e seleção dos blocos de esmalte bovino	32
4.6.4 Crescimento e tratamento dos biofilmes polimicrobianos	33
4.6.5 Análise da acidogenicidade no meio de cultura	36
4.6.6 Avaliação da composição microbiológica dos biofilmes	36
4.6.7 Análise da perda de dureza de superfície do esmalte	36
4.7 Planejamento Estatístico e Análise dos Dados	37
5 RESULTADO	39
5.1 Análise da Concentração de Micro-Organismos na Saliva	39
5.2 Determinação Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM) do Citral	39
5.3 Caracterização Físico-Química do Sistema	40
5.3.1 Microscopia de Luz Polarizada (MLP)	40
5.3.2 Análises reológicas	42
5.3.2.1 Análise reológica contínua	42
5.3.2.2 Análise reológica oscilatória	44
5.3.3 Avaliação in vitro da força adesiva	46
5.3.4 Análise de perfil de liberação in vitro do citral	47

5.4 Avaliação da Capacidade de Interferência do Sistema Bioadesivo Contendo Citral na Formação do Biofilme Polimicrobiano e na Desmineralização do Esmalte de Dentes Bovinos.....	50
5.4.1 Viabilidade bacteriana	50
5.4.2 Acidogenicidade do meio de cultura	52
5.4.3 Perda de dureza superficial do esmalte	54
6 DISCUSSÃO	56
7 CONCLUSÃO	63
REFERÊNCIAS	64
APÊNDICE A- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	73
APÊNDICE B CURVA PADRÃO DO CITRAL EM ÁLCOOL ETÍLICO ABSOLUTO (99,8%) /PBS, EQUAÇÃO DA RETA E COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO LINEAR (R²).....	75
APÊNDICE C APÊNDICE C –MÉDIA DE DUREZA DA POUPULAÇÃO TOTAL DE BLOCOS E SEUS INTERVALOS DE CONFIANÇA	76
ANEXO A- PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS.....	77
ANEXO B –CADASTRO DO PROJETO NOSISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO- SISGEN	81

1 INTRODUÇÃO

A cárie dentária é uma doença de etiologia multifatorial, com fatores associados ao indivíduo e ao ambiente em que se insere¹. As bactérias participantes do processo de desenvolvimento da cárie produzem ácidos orgânicos como subprodutos do metabolismo de carboidratos fermentáveis, os quais causam uma perturbação no equilíbrio mineral e, como resultado, inicia-se o processo de desmineralização da estrutura dentária².

O principal método de prevenção da cárie é o controle mecânico do biofilme por meio da escovação, associado à utilização de dentifrícios fluoretados e uma dieta alimentar equilibrada pobre em carboidratos fermentáveis³⁻⁵. Entretanto, crianças e indivíduos com problemas motores ou com comportamento pouco colaborativo podem apresentar dificuldades para realizar e manter uma rotina de higienização bucal adequada, aumentando os riscos de desenvolvimento da cárie⁶. Para essas situações, o controle químico do biofilme tem se mostrado um método complementar eficaz^{6,7}.

Vários agentes químicos com ação antibacteriana são frequentemente encontrados na composição de enxaguatórios bucais e dentifrícios⁸. A clorexidina é uma das substâncias mais indicadas como agente antibacteriano e anti-biofilme. Porém, da mesma forma que os demais agentes químicos atualmente disponíveis, desempenha ação limitada sobre biofilmes já organizados^{9,10}. Além disso, a sua utilização por tempo prolongado pode resultar em efeitos adversos, como resistência bacteriana, alteração do paladar, descamação da mucosa e pigmentação dentária¹¹⁻¹⁴. Também não foram encontradas evidências científicas que comprovem a indicação dessa substância para a prevenção da cárie em crianças e adolescentes¹⁵. Assim, alternativas devem ser pesquisadas visando manter e/ou restabelecer o equilíbrio da microbiota bucal frente aos diversos desafios impostos pelo ambiente, e apresentar ação sobre biofilmes organizados, com menor risco de efeitos adversos.

Produtos de origem natural (extratos vegetais, óleos essenciais, compostos isolados e produtos marinhos) têm sido cada vez mais investigados como alternativas preventivas, seguras, eficazes e sustentáveis^{16,17}. O citral é uma biomolécula encontrada em óleos essenciais de várias plantas medicinais, resultante da mistura natural de dois aldeídos monoterpênicos acíclicos isoméricos: geranial (transcitral, citral A) e neral (cis-citral, citral B) com destaque para seu efeito bactericida¹⁸. O

mecanismo de ação do citral envolve a alteração da membrana bacteriana, resultando na liberação de proteínas, ácidos nucleicos e outros componentes¹⁹⁻²¹. Apesar de ser uma substância promissora, as propriedades antimicrobianas do citral no contexto de prevenção a cárie foram pouco exploradas até o momento. Além disso, o principal desafio na sua utilização clínica consiste em manter essa substância disponível por tempo terapêutico na cavidade bucal, devido à sua instabilidade química e vulnerabilidade frente a ação de limpeza exercida pelo fluxo salivar. Neste sentido, esforços têm sido direcionados para o desenvolvimento de sistemas mais estáveis e que apresentem liberação controlada da substância ativa^{22,23}.

Os sistemas cristais líquidos dispõem de ligações com rigidez próprias de sólidos e regiões desordenadas, com fluidez de líquidos²⁴. Na cavidade oral, a forma líquida facilita a sua aplicação, e em contato com os fluidos bucais, esses sistemas estruturam-se, tornando-se mais viscosos, o que favorece a sua aderência à estrutura dentária²². Dessa forma, eles protegem a substância ativa da remoção pela ação do fluxo salivar e permitem a sua liberação controlada no sítio de interesse^{22,23}. Além disso, com o controle das taxas de liberação, esses sistemas possibilitam uma diminuição da dose e uma menor frequência de administração, reduzindo a possibilidade de efeitos colaterais e favorecendo a adesão do paciente ao tratamento^{25,26}.

A associação de produtos naturais com os sistemas cristais líquidos tem sido testada e os resultados apontam que essa é uma alternativa viável para a administração de fármacos no tratamento de doenças microbianas da cavidade bucal^{23,27,28}. O presente estudo foi idealizado considerando o potencial antimicrobiano do citral, somado à escassez de trabalhos na literatura a respeito da incorporação desse composto a sistemas de liberação modificada de fármacos. O objetivo foi associar o citral a um sistema cristal líquido e avaliar sua ação antibacteriana e antibiofilme e seu efeito na perda mineral do esmalte.

7 CONCLUSÃO

As características físico-químicas do sistema cristal líquido bioadesivo contendo citral são adequadas para uma formulação destinada a aplicação em cavidade bucal, com liberação modificada no sítio de ação. Além disso, a formulação contendo citral 15 vezes a CIM possui boa atividade antibacteriana contra bactérias cariogênicas e reduz a perda mineral do esmalte dentário submetido a desafio cariogênico.

REFERÊNCIAS*

1. Tanner ACR, Kressirer CA, Rothmiller S, Johansson I, Chalmers NI. The caries microbiome: implications for reversing dysbiosis. *Adv Dent Res*. 2018; 29(1): 78-85.
2. Featherstone JD. Dental caries: a dynamic disease process. *Aust Dent J*. 2008; 53(3): 286-91.
3. Philip N, Suneja B, Walsh LJ. Ecological approaches to dental caries prevention: paradigm shift or shibboleth? *Caries Res*. 2018; 52(1-2):153–65.
4. Cury JA, Tenuta LMA. How to maintain a cariostatic fluoride concentration in the oral environment. *Adv Dent Res*. 2008; 20(1):13-16.
5. Al-Dajani M, Limeback H. Emerging science in the dietary control and prevention of dental caries. *J Calif Dent Assoc*. 2012; 40(10):34-8.
6. Featherstone JDB, Chaffee BW. The evidence for caries management by risk assessment (CAMBRA®). *Adv Dent Res*. 2018; 29(1):9–14.
7. Figuero E, Nobrega DF, Gargallo MG, Tenuta LMA, Herrera D, Carvalho JC. Mechanical and chemical plaque control in the simultaneous management of gingivitis and caries: a systematic review. *J Clin Periodontol*. 2017; 44(18): 116–34.
8. Freires AI, Denny C, Benso B, Alencar SM, Rosalen PL. Antibacterial activity of essential oils and their isolated constituents against cariogenic bacteria: a systematic review. *Molecules*. 2015; 20(4): 7329-58.
9. Vitkov L, Hermann A, Krautgartner WD, Herrmann M, Fuchs K, Klappacher M et al. Chlorhexidine-induced ultrastructural alterations in oral biofilm. *Microsc Res Tech*. 2005; 68(2): 85–9.
10. Zanatta FB, Rösing CK, Batistin Zanatta F, Kuchenbecker Rösing C. Clorexidina: mecanismo de ação e evidências atuais de sua eficácia no contexto do biofilme supragengival. *Scientific-A*. 2007; 1(2): 35–43.
11. Saleem HGM, Seers CA, Sabri AN, Reynolds EC. Dental plaque bacteria with reduced susceptibility to chlorhexidine are multidrug resistant. *BMC Microbiol*. 2016; 16(1): 1–9.
12. Sakaue Y, Takenaka S, Ohsumi T, Domon H, Terao Y, Noiri Y. The effect of chlorhexidine on dental calculus formation: An in vitro study. *BMC Oral Health*. 2018; 18(1): 1–7.

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: <http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf>

13. McCoy LC, Wehler CJ, Rich SE, Garcia RI, Miller DR, Jones JA. Adverse events associated with chlorhexidine use: Results from the department of veterans affairs dental diabetes study. *J Am Dent Assoc.* 2008; 139(2): 178–83.
14. Quirynen M, Avontroodt P, Peeters W, Pauwels M, Coucke W, van Steenberghe D. Effect of different chlorhexidine formulations in mouthrinses on de novo plaque formation. *J Clin Periodontol.* 2001; 28(12): 1127–36.
15. Walsh T, Oliveira-Neto JM, Moore D. Chlorhexidine treatment for the prevention of dental caries in children and adolescents. *Cochrane database Syst Rev.* 2015; 2015(4): 1-52.
16. Jeon JG, Rosalen PL, Falsetta ML, Koo H. Natural products in caries research: current (limited) knowledge, challenges, and future perspective. *Caries Res.* 2011; 45(3): 243-63.
17. Mouta LFGL, Marques RS, Koga-Ito CY, Salvador MJ, Giro EMA, Brighenti FL. *Cymbopogon citratus* essential oil increases the effect of digluconate chlorhexidine on microcosm biofilms. *Pathogens.* 2022; 11(10), 1067.
18. Sharma S, Habib S, Sahu D, Gupta J. Chemical properties and therapeutic potential of citral, a monoterpene isolated from lemongrass. *Med Chem.* 2021; 17(1): 2-12.
19. Zhang J, Du C, Li Q, Hu A, Peng R, Sun F et al. Inhibition mechanism and antibacterial activity of natural antibacterial agent citral on bamboo mould and its anti-mildew effect on bamboo. *R Soc Open Sci.* 2021; (8): 1-12.
20. Gupta P, Patel DK, Gupta VK, Pal A, Tandon S, Darokar MP. Citral, a monoterpenoid aldehyde interacts synergistically with norfloxacin against methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Phytomedicine.* 2017 Oct.; 34: 85-96.
21. Lim AC, Tang SGH, Zin NM, Maisarah AM, Ariffin IA, Ker PJ, Mahlia TMI. Chemical composition, antioxidant, antibacterial, and antibiofilm activities of *backhousia citriodora* Essential Oil. *Molecules.* 2022; 27(15): 4895.
22. Kang ML, Cho SC, Yoo HS. Application of chitosan microspheres for nasal delivery of vaccines. *Biotechnology Advances.* 2009; (6): 857-65.
23. Fonseca-Santos B, Bonifácio BV, Baub TM, Gremião MPD, Chorilli M. In-situ gelling liquid crystal mucoadhesive vehicle for curcumin buccal administration and its potential application in the treatment of oral candidiasis. *J Biomed Nanotechnol.* 2019; 15(6): 1334–44.
24. Chorilli M, Prestes PS, Rigon RB, Leonardi GR, Chiavacci LA, Scarpa MV. Desenvolvimento de sistemas líquido-cristalinos empregando silicone fluido de co-polímero glicol e poliéter funcional siloxano. *Quim Nova.* 2009; 32(4): 1036-40.

25. Carvalho FC, Chorilli M, Gremião MPD. Plataformas bio(muco) adesivas poliméricas baseadas em nanotecnologia para liberação controlada de fármacos: propriedades, metodologias e aplicações. *Polimeros*. 2014; 24(2): 203–13.
26. Lacevic A, Vranic E, Zulic I, Endodontic-periodontal locally delivered antibiotics, *Bosn. J. Basic Med. Sci.* 2004; 4(1): 73-9.
27. Marques RS. Sistemas bioadesivos precursores de cristais líquidos para controle de biofilme bucal [dissertação de mestrado]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2020.
28. Francisconi RS, Maquera-Huacho PM, Tonon CC, Calixto GMF, de Cássia Orlandi Sardi J, Chorilli M, Spolidorio DMP. Terpinen-4-ol and nystatin co-loaded precursor of liquid crystalline system for topical treatment of oral candidiasis. *Sci Rep* 2020; (1): 12984.
29. Machiulskiene V, Campus G, Carvalho JC, Dige I, Ekstrand KR, JablonskiMomeni A et al. Terminology of dental caries and dental caries management: consensus report of a workshop organized by ORCA and cariology research group of IADR. *Caries Res.* 2020; 54(1): 7-14.
30. Bowen WH, Koo H. Biology of *Streptococcus mutans*-derived glucosyltransferases: role in extracellular matrix formation of cariogenic biofilms. *Caries Res.* 2011; 45(1): 69-86.
31. Jentsch HFR. Actual Concepts for Individual Interdental Biofilm Removal. *Monogr Oral Sci.* 2021; 29: 74-79.
32. Takahashi N, Nyvad B. Caries ecology revisited: microbial dynamics and the caries process. *Caries Res.* 2008; 42(6): 409-18.
33. Koo H, Schobel B, Scott-Anne K, Watson G, Bowen WH, Cury JA et al. Apigenin and tt-farnesol with fluoride effects on *S. mutans* biofilms and dental caries. *J Dent Res.* 2005; 84(11): 1016-020.
34. Rauber BF, Palhano HS, Antonini MF, Sonza QN, Drebes MHE, Ehrhardt A et al. Avaliação da presença de álcool em enxaguatórios bucais informados pelo fabricante como sem álcool. *Braz Oral Res* 2014; 28(1): 98.
35. Quirynen M, Soers C, Desnyder M, Dekeyser C, Pauwels M, van Steenberghe D. A 0.05% cetyl pyridinium chloride/0.05% chlorhexidine mouth rinse during maintenance phase after initial periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2005; 32(4): 390–400.
36. Chen X, Daliri EB, Kim N, Kim JR, Yoo D, Oh DH. Microbial etiology and prevention of dental caries: exploiting natural products to inhibit cariogenic biofilms. *Pathogens.* 2020; 9(7): 1-15.
37. Cheng L, Li J, He L, Zhou X. Natural Products and Caries Prevention. *Caries Res* 2015;49(1): 38-45.

38. Koo H, Jeon JG. Naturally occurring molecules as alternative therapeutic agents against cariogenic biofilms. *Adv Dent Res.* 2009; 21(1): 63-68.
39. Bodiba DC, Prasad P, Srivastava A, Crampton B, Lall NS. Antibacterial activity of *azadirachta indica*, *pongamia pinnata*, *psidium guajava*, and *mangifera indica* and their mechanism of action against *Streptococcus mutans*. *Pharmacogn Mag.* 2018; 14(53): 76-80.
40. Burt S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods-a review. *Int J Food Microbiol.* 2004; 94(3): 223- 53
41. Ben Arfa A, Combes S, Preziosi-Belloy L, Gontard N, Chalier P. Antimicrobial activity of carvacrol related to its chemical structure. *Lett Appl Microbiol.* 2006; 43(2):149-54
42. Hsouna A, Hamdi N. Phytochemical composition and antimicrobial activities of the essential oils and organic extracts from *pelargonium graveolens* growing in Tunisia. *Lipids Health Dis.* 2012: Dec 5(11), 167.
43. Dorman HJD, Deans SG. Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. *J Appl Microbiol.* 2000; 88(2): 308–16
44. Ambade SV, Bhadbhade BJ. In vitro comparison of antimicrobial activity of different extracts of *Cymbopogon citratus* on dental plaque isolates. *Int.J.Curr. Microbiol.App.Sci.* 2015; 4(7): 672-81
45. Almeida RBA, Akisue G, Cardoso LML, Junqueira JC, Jorge AOC. Antimicrobial activity of the essential oil of *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf. on *Staphylococcus* spp., *Streptococcus mutans* and *Candida* spp. *Rev. Bras. Pl. Med.* 2013; 15(4): 474-82
46. Onawunmi GO. Evaluation of the antimicrobial activity of citral. *Letters in Applied Microbiology.* 1989; 9(3):105-8
47. Oliveira MAC, Borges AC, Brighenti FL, Salvador MJ, Gontijo AVL, Kogaito CY. *Cymbopogon citratus* essential oil: effect on polymicrobial caries-related biofilm with low cytotoxicity. *Braz. Oral Res.* 2017; 31:89.
48. Gao S, Liu G, Li J, Chen J, Li L, Li Z et al. Antimicrobial Activity of Lemongrass Essential Oil (*Cymbopogon flexuosus*) and Its Active Component Citral Against Dual-Species Biofilms of *Staphylococcus aureus* and *Candida* Species. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 603858
49. Pucci M, Raimondo S, Zichittella C, Tinnirello V, Corleone V, Aiello G, Moschetti M, Conigliaro A, Fontana S, Alessandro R. Biological properties of a citral-enriched fraction of citrus limon essential oil. *Foods.* 2020; 9(9): 1290.
50. Yang X, Tian H, Ho CT, Huang Q. Inhibition of citral degradation by oil-in-water nanoemulsions combined with antioxidants. *J. Agric. Food Chemistry,* 2011; 59(11): 6113-119.

51. Chountoulesi M, Pispas S, Tseti IK, Demetzos C. Lyotropic liquid crystalline nanostructures as drug delivery systems and vaccine platforms. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15(4): 429.
52. Farkas E, Zelkó R, Németh Z, Pálinkás J, Marton S, Rácz I. The effect of liquid crystalline structure on chlorhexidine diacetate release. *Int J Pharm*. 2000; 193(2): 239-45.
53. Patravale VB, Mandawgade SD. Novel cosmetic delivery systems: an application update. *Int J Cosmet Sci*. 2008; 30(1): 19–33.
54. Otto A, Plessis JD, Wiechers JW. Formulation effects of topical emulsions on transdermal and dermal delivery. *Int J Cosmet Sci*; 2009; 31(1): 1-19.
55. Wang Z, Zhou W. Lamellar liquid crystals of brij 97 aqueous solutions containing different additives. *J Solution Chem*; 2009; 38: 659-68.
56. Calixto GMF. Sistemas precursores de cristais líquidos bioadesivos para administração bucal de peptídeo antigelatinolítico associados à terapia fotodinâmica no tratamento do câncer bucal. [Tese de Doutorado] Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas; 2017.
57. Yariv D, Efrat R, Libster D, Aserin A, Garti N. In vitro permeation of diclofenac salts from lyotropic liquid crystalline systems. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2010; 78(2): 185-92.
58. Formariz TP, Urban MCC, Silva Júnior AA, Gremião MPD, Oliveira AG. Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2005; 41(3): 301-13.
59. Calixto GM, Garcia MH, Cilli EM, Chiavacci LA, Chorilli M. Design and characterization of a novel p1025 peptide-loaded liquid crystalline system for the treatment of dental caries. *Molecules*. 2016; 21(2): 158.
60. Calixto GMF, Duque C, Aida KL, dos Santos VR, Massunari L, Chorilli M. Development and characterization of p1025-loaded bioadhesive liquid crystalline system for the prevention of *Streptococcus mutans* biofilms. *Int J Nanomedicine*. 2017; 13: 31–41.
61. Aida KL, Kreling PF, Caiaffa KS, Calixto GMF, Chorilli M, Spolidorio DMP, et al. Antimicrobial peptide-loaded liquid crystalline precursor bioadhesive system for the prevention of dental caries. *Int J Nanomedicine*. 2018; 13: 3081–91.
62. Bernegossi J, Calixto GM, Sanches PR, Fontana CR, Cilli EM, Garrido SS, Chorilli M. Peptide KSL-W-Loaded mucoadhesive liquid crystalline vehicle as an alternative treatment for multispecies oral biofilm. *Molecules*. 2015; 21(1): 1-14.
63. Salmazi R, Calixto G, Bernegossi J, Aparecido Dos M, Ramos S, Bauab TM, et al. A curcumin-loaded liquid crystal precursor mucoadhesive system for the treatment of vaginal candidiasis. *Int J Nanomedicine*. 2015; 10: 4815–824.

64. Carvalho FC, Campos ML, Peccinini RG, Gremião MPD. Nasal administration of liquid crystal precursor mucoadhesive vehicle as an alternative antiretroviral therapy. *Eur J Pharm Biopharm.* 2013; 84(1): 219–27.
65. de Araújo PR, Calixto GMF, da Silva IC, de Paula Zago LH, Oshiro Junior JA, Pavan FR, Ribeiro AO, Fontana CR, Chorilli M. Mucoadhesive In Situ Gelling Liquid Crystalline Precursor System to Improve the Vaginal Administration of Drugs. *AAPS Pharm Sci Tech.* 2019; 20(6): 225.
66. Calixto GMF. Desenvolvimento e caracterização de sistemas nanoestruturados bioadesivos contendo peptídeo análogo à adesina do *Streptococcus mutans*. [Dissertação de Mestrado] Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”; 2013.
67. Carvalho FC, Barbi MS, Sarmiento VH, Chiavacci LA, Netto FM, Gremião MP. Surfactant systems for nasal zidovudine delivery: structural, rheological and mucoadhesive properties. *J Pharm Pharmacol.* 2010; 62(4): 430-9.
68. Jiang X, Liang X, Wang S, Guo J, Tao Y, Gui S. An injectable in situ hexagonal mesophase system for local delivery of minocycline hydrochloride: Preparation and pharmacodynamics in rats. *Pharmazie.* 2017; 72(5): 249-56.
69. Yang Z, Liang X, Jiang X, et al. Development and evaluation of minocycline hydrochloride-loaded in situ cubic liquid crystal for intra-periodontal pocket administration. *Molecules.* 2018; 23(9): 2275.
70. Grela KP, Marciniak DM, Karolewicz B. Poloxamer 407-based thermosensitive emulgel as a novel formulation providing a controlled release of oil-soluble pharmaceuticals-ibuprofen case study. *Materials (Basel).* 2021; 14(23): 7266.
71. de Alcântara Sica de Toledo L, Rosseto HC, dos Santos RS, Spizzo F, Del Bianco L, Montanha MC, et al. Thermal magnetic field activated propolis release from liquid crystalline system based on magnetic nanoparticles. *AAPS PharmSciTech.* 2018; 19(7): 3258–71.
72. Mei L, Huang X, Xie Y, et al. An injectable in situ gel with cubic and hexagonal nanostructures for local treatment of chronic periodontitis. *Drug Deliv.* 2017;24(1): 1148-1158.
73. Bruschi ML, de Freitas O, Lara EH, Panzeri H, Gremião MP, Jones DS. Precursor system of liquid crystalline phase containing propolis microparticles for the treatment of periodontal disease: development and characterization. *Drug Dev Ind Pharm.* 2008; 34(3): 267-78.
74. Bertolini MM, Oliveira G, Charone S, Soares RMA, Souza IPR, Portela MB. Avaliação in vitro da microdureza de cimentos de ionômero de vidro modificados por resina submetidos a biofilme de *Candida albicans*. *Pesq. Bras. Odontoped. Clin. Integr.* 2010; 10(2): 249-255.
75. Sissons CH. Artificial dental plaque biofilm model systems. *Adv Dent Res.* 1997; 11(1): 110–26

76. Van de Sande FH, Azevedo MS, Lund RG, Huysmans MCDNJM, Cenci MS. An in vitro biofilm model for enamel demineralization and antimicrobial dose-response studies. *Biofouling*. 2011; 27(9): 1057–63.
77. Wiebe CB, Putnins EE. The periodontal disease classification system of the American Academy of Periodontology--an update. *J Can Dent Assoc*. 2000; 66 (11): 594-7.
78. Feio M, Sapeta P. Xerostomia in palliative care. *Acta Med Port*. 2005; 18(6): 459–66.
79. Siqueira WL, Santos MTBR, Elangovan S, Simoes A, Nicolau J. The influence of valproic acid on salivary pH in children with cerebral palsy. *Spec Care Dent*. 2007; 27(2): 64–6.
80. McBain AJ, Sissons C, Ledder RG, Sreenivasan PK, De Vizio W, Gilbert P. Development and characterization of a simple perfused oral microcosm. *J Appl Microbiol*. 2005; 98(3): 624–34.
81. Gold OG, Jordan HV, van Houte J. A selective medium for *Streptococcus mutans*. *Arch Oral Biol*. 1973; 18(11): 1357–64.
82. Azevedo MS, van de Sande FH, Maske TT, Signori C, Romano AR, Cenci MS. Correlation between the cariogenic response in biofilms generated from saliva of mother/child pairs. *Biofouling*. 2014; 30(8): 903–9.
83. Patel JB, Cockerill FR, Bradford PA, Eliopoulos GM, Hindler JA, Jenkins SG, Lewis JS, Limbago B et al. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; M07-A10: Approved Standard—Tenth Edition. 2015; 35(2).
84. Isaac VLB, Cefali LC, Chiari BG, Oliveira CCLG, Salgado HRN, Corrêa MA. Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocósméticos. *Rev Ciencias Farm Basica e Apl*. 2008; 29(1): 81–96.
85. Carvalho FC, Calixto G, Hatakeyama IN, Luz GM, Gremião MP, Chorilli M. Rheological, mechanical, and bioadhesive behavior of hydrogels to optimize skin delivery systems. *Drug Dev Ind Pharm*. 2013; 39(11): 1750-7.
86. Weisheimer V, Miron D, Silva CB, Guterres SS, Schapoval EE. Microparticles containing lemongrass volatile oil: preparation, characterization and thermal stability. *Pharmazie*. 2010; 65(12): 885-90.
87. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007; 39(2): 175-91.
88. Santos SS, Delbem ACB, Moraes JCS, Souza JAS, Oliveira LQC, Pedrini D. Resin-modified glass ionomer containing calcium glycerophosphate: physico-mechanical properties and enamel demineralization. *J Appl Oral Sci*. 2019; 27: 1-10.

89. Nunes GP, Danelon M, Pessan JP, Capalbo LC, Junior NAN, Matos AA, Souza JAS, Buzalaf MAR, Delbem ACB. Fluoride and trimetaphosphate association as a novel approach for remineralization and antiproteolytic activity in dentin tissue. *Arch Oral Biol.* 2022; 142: 105508.
90. Vieira AEM, Delbem ACB, Sasaki KT, Rodrigues E, Cury JA, Cunha RF. Fluoride dose response in pH-cycling models using bovine enamel. *Caries Res.* 2005; 39(6): 514–20.
91. Exterkate RAM, Crielaard W, Ten Cate JM. Different response to amine fluoride by streptococcus mutans and polymicrobial biofilms in a novel high-throughput active attachment model. *Caries Res.* 2010; 44(4): 372–9.
92. Albuquerque YE, Danelon M, Salvador MJ, Koga-Ito CY, Delbem ACB, Ramirez-Rueda RY, Gontijo AVL, Brighenti FL. Mouthwash containing croton doctoris essential oil: in vitro study using a validated model of caries induction. *Future Microbiol.* 2018; 13 (1): 631-43
93. Viana P G S. Esterelização de esmalte bovino por meio de irradiação por microondas: efeito sobre a microdureza superficial e resistência à desmineralização. 2009. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia de Araraquara.
94. Fernandez y Mostajo, M.; Exterkate, R.A.M.; Buijs, M.J.; Crielaard, W.; Zaura, E. Effect of Mouthwashes on the Composition and Metabolic Activity of Oral Biofilms Grown in Vitro. *Clin. Oral Investig.* 2017, 21, 1221–1230.
95. Sutili FJ, Cunha MA, Ziech RE, Krewer CC, Zeppenfeld CC, Heldwein CG, Gressler LT, Heinzmann BM, Vargas AC, Baldisserotto B. Lippia alba essential oil promotes survival of silver catfish (*Rhamdia quelen*) infected with *Aeromonas* sp. *An Acad Bras Cienc.* 2015; 87(1): 95-100.
96. Gehring R, Riviere JE. Limitations of MIC as the sole criterion in antimicrobial drug dosage regimen design: the need for full characterization of antimicrobial pharmacodynamic profile especially for drug-resistant organisms. *Vet J.* 2013; 198(1): 15–8.
97. Ribeiro SM, Fratucelli ÉDO, Bueno PCP, de Castro MK V, Francisco AA, Cavalheiro AJ, et al. Antimicrobial and antibiofilm activities of *Casearia sylvestris* extracts from distinct Brazilian biomes against *Streptococcus mutans* and *Candida albicans*. *BMC Complement Altern Med.* 2019; 19(1): 308.
98. Zabara A, Mezzenga R. Controlling molecular transport and sustained drug release in lipid-based liquid crystalline mesophases. *J Control Release.* 2014; 188: 31-43.
99. Souza C, Watanabe E, Borgheti-Cardoso LN, De Abreu Fantini MC, Lara MG. Mucoadhesive system formed by liquid crystals for buccal administration of poly (hexamethylene biguanide) hydrochloride. *J Pharm Sci.* 2014; 103(12): 3914-3923.

100. Nunes KM, Teixeira CC, Kaminski RC, Sarmiento VH, Couto RO, Pulcinelli SH, Freitas O. The monoglyceride content affects the self-assembly behavior, rheological properties, syringeability, and mucoadhesion of In situ-gelling liquid crystalline phase. *J Pharm Sci.* 2016; 105(8): 2355-64.
101. Pretes PS, Chorilli M, Chiavacci LA, Scarpa MV, Leonardi GR. Physicochemical characterization and rheological behavior evaluation of the liquid crystalline mesophases developed with different silicones. *J Dispers Sci Technol.* 2009; 31(1): 117-23.
102. Chang, JY, Oh, YK, Choi, H, Kim, YB, Kim, CK. Rheological evaluation of thermosensitive and mucoadhesive vaginal gels in physiological conditions. *Int J Pharm.* 2002; 241:155-63
103. Calixto GMF, Victorelli FD, Dovigo LN, Chorilli M. Polyethyleneimine and chitosan polymer-based mucoadhesive liquid crystalline systems intended for buccal drug delivery. *AAPS PharmSciTech.* 2018; 19(2): 820-36.
104. Jones DS, Brown AF, Woolfson AD. Rheological characterization of bioadhesive, antimicrobial, semisolids designed for the treatment of periodontal disease: transient and dynamic viscoelastic and continuous shear analysis. *J Pharm Sci.* 2001; 90(12): 1978-90.
105. Andrews GP, Laverty TP, Jones DS. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009; 71(3): 505-18.
106. Brighenti FL. Atividade antimicrobiana e antibiofilme de produtos naturais contra microorganismos de interesse odontológico [tese]. Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2020.