



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**AS DIFERENTES FACES DO ÁCIDO HIALURÓNICO NA
PERIODONTOLOGIA**

Trabalho submetido por
Bruna Rodrigues Almeida
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Outubro de 2022



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**AS DIFERENTES FACES DO ÁCIDO HIALURÓNICO NA
PERIODONTOLOGIA**

Trabalho submetido por
Bruna Rodrigues Almeida
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Pedro de Melo e Moura

Outubro de 2022

DEDICATORIA

Ao meu marido, Alexandre Massot, por todo o apoio que me permitiu alcançar este
marco tão importante.

Ao meu filho, Martin Massot Almeida, que está nesse momento sendo gerado em meu
ventre com todo o amor que ele já merece.

À minha chihuahua, Carmelle, que esteve ao meu lado em cada linha escrita.

Tudo o que fiz e faço é por vocês, minha família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e a Jesus Cristo, por me guiarem no caminho da sabedoria e me enviarem as forças necessárias para a conclusão desse desafio.

Agradeço especialmente o meu orientador, Prof. Doutor Pedro de Melo e Moura, por toda a paciência, educação, profissionalismo, disponibilidade, ajuda, conselhos e motivação prestadas durante o último ano para que este trabalho fosse finalizado da melhor maneira possível.

Agradeço a Egas Moniz e aos meus professores, por me darem a oportunidade da realização da validação do meu diploma e por todo o aprendizado de qualidade.

Agradeço a minha dupla de clínica, Vivian Campezz, por ter tornando-se uma irmã, uma mãe, uma professora, uma amiga. E por ter enfrentado ao meu lado todos os desafios diários e nunca ter desistido de mim.

Agradeço a todas as amizades realizadas nesses 2 anos morando em Portugal, especialmente a Camille, Fabiana, Nayara, Ana Beatriz, Celeste, Juliana, Thalita, Thaissa, Fernanda, Daiane e Thais. Somos uma família e serei eternamente grata por todo apoio que me passaram.

Agradeço ao meu pai, Osvaldo de Almeida, à minha mãe, Marlene de Almeida e à minha irmã, Carolina Almeida, por toda a energia, apoio e amor enviado do Brasil. Vocês foram essenciais durante meu percurso, e a conclusão desse sonho torna-se possível pelo envolvimento e motivação que me dedicaram.

RESUMO

O hialuronano ou hialuronato de sódio, mais conhecido como ácido hialurónico (AH), é uma molécula que ganhou considerável destaque nos últimos anos, não só em razão da sua aplicação pela medicina nos tratamentos dermatológicos, oftalmológicos e ortopédicos, mas também na medicina dentária, uma vez que tal substância apresenta funções e propriedades físicas e biológicas vantajosas. O ácido hialurónico é um polissacarídeo não sulfatado que está presente em diversos tecidos de vertebrados, podendo seu peso molecular variar. A sua composição química é constituída pelo ácido D-glucurónico e unidades de dissacarídeos de N-acetil-D-glucosamina, e, ainda, possui 3 grupos químicos que podem ser modificados. A utilização do ácido hialurónico na periodontologia despertou interesse nos últimos anos, de modo que vários estudos têm sido realizados com o objectivo de comprovar sua eficácia. Os seus efeitos anti-inflamatórios, anti-edematosos e anti-bacterianos destacam-se na área da medicina dentária, e podem auxiliar na terapia periodontal. O objectivo desse trabalho é descrever a utilização do ácido hialurónico na periodontologia e aferir a existência de benefícios ou não com a sua utilização em tratamentos periodontais, a fim de esclarecer e contribuir para o dia-a-dia do médico dentista e do especialista em periodontologia. A presente revisão narrativa utilizou como critérios iniciais de inclusão, artigos publicados entre os anos de 2000 a 2021.

Palavras-chaves: ácido hialurónico, doenças periodontais, cicatrização periodontal, regeneração periodontal.

ABSTRACT

Hyaluronan or sodium hyaluronate, better known as hyaluronic acid (HA), is a molecule that has gained considerable prominence in recent years, not only because of its application in medicine in dermatological, ophthalmological and orthopedic treatments, but also in dentistry, as such substance has advantageous physical and biological properties and functions. Hyaluronic acid is a non-sulfated polysaccharide that is present in several vertebrate tissues, and its molecular weight can vary. Its chemical composition is composed of D-glucuronic acid and N-acetyl-D-glucosamine disaccharide units, and it has 3 chemical groups that can be modified. The use of hyaluronic acid in periodontology has aroused interest in recent years, and several studies have been carried out with the objective of proving its effectiveness. Its anti-inflammatory, anti-edematous and anti-bacterial effects stand out within this area of dentistry, and they can help in the periodontal therapy. The objective of this work is to describe the use of hyaluronic acid in periodontology and to determine the existence of benefits or not with its use in periodontal treatments, in order to enlighten and contribute to the daily life of the dentist and the specialist in periodontology. This narrative review used as initial inclusion criteria articles published from 2000 to 2021.

Keywords: hyaluronic acid, periodontal diseases, periodontal healing, periodontal regeneration.

ABSTRACT FRANÇAIS

L'hyaluronane ou hyaluronate de sodium, mieux connu sous le nom d'acide hyaluronique (AH), est une molécule qui a pris une importance considérable ces dernières années, non seulement en raison de son application en médecine dans les traitements dermatologiques, ophtalmologiques et orthopédiques, mais aussi en dentisterie, car cette substance a des propriétés et fonctions physiques et biologiques avantageuses. L'acide hyaluronique est un polysaccharide non sulfaté présent dans plusieurs tissus de vertébrés, et son poids moléculaire peut varier. Sa composition chimique est composée d'unités d'acide D-glucuronique et de disaccharide N-acétyl-D-glucosamine, et il possède 3 groupes chimiques qui peuvent être modifiés. L'utilisation de l'acide hyaluronique en parodontologie a suscité de l'intérêt ces dernières années, et plusieurs études ont été menées avec pour objectif de prouver son efficacité. Ses effets anti-inflammatoires, anti-oedémateux et antibactériens se distinguent dans ce domaine de la dentisterie, et ils peuvent aider dans la thérapie parodontale. L'objectif de ce travail est de décrire l'utilisation de l'acide hyaluronique en parodontologie et de déterminer l'existence de bénéfices ou non à son utilisation dans les traitements parodontaux, afin d'éclairer et de contribuer au quotidien du dentiste et du spécialiste en parodontologie. Cette revue narrative a utilisé comme critères d'inclusion initiaux des articles publiés entre les années 2000 et 2021.

Mots clés : acide hyaluronique, maladies parodontales, cicatrisation parodontale, régénération parodontale.

ÍNDICE GERAL

I.	INTRODUÇÃO.....	15
II.	DESENVOLVIMENTO.....	17
1.	Ácido hialurónico	17
1.1.	Contexto histórico	17
1.2.	Distribuição e suas fontes de extração.	20
1.3.	Estrutura química e pesos moleculares	21
1.4.	Síntese, degradação e farmacocinética.....	23
1.5.	Atividade Biológica.....	25
1.6.	Propriedades biológicas e físico-químicas	26
1.6.1.	Propriedades biológicas	26
1.6.2.	Propriedades físico-químicas	27
1.7.	Funções.....	28
1.8.	Aplicabilidade do ácido hialurónico na medicina dentária	30
2.	Periodontologia.....	31
2.1.	Anatomia do periodonto.....	31
2.2.	Doenças periodontais	33
2.3.	Classificação das doenças periodontais.....	34
2.3.1.	Grupo 1: Saúde periodontal, Condições e Doenças gengivais	39
2.3.1.1.	Saúde Periodontal e Saúde Gengival	39
2.3.1.2.	Gengivite Induzida pelo Biofilme e Gengivite não Induzida pelo Biofilme 40	
2.3.2.	Grupo 2: Periodontite.....	41
2.3.2.1.	Periodontite Necrosante	41
2.3.2.2.	Periodontite	42
2.3.2.3.	Periodontite como manifestação de doença sistémica	45
2.3.3.	Grupo 3: Outras condições que afetam o Periodonto	47
2.3.4.	Condições e Doenças peri-implantares.....	50
3.	O ácido hialurónico na periodontologia	50
3.1.	A molécula de ácido hialurónico na periodontologia.....	50
3.2.	Aplicações clínicas do ácido hialurónico na periodontologia.....	53
3.2.1.	Gengivite.....	53

3.2.2.	Periodontite	56
3.2.3.	Regeneração óssea em defeitos ósseos periodontais	59
3.2.4.	Implantologia oral	61
3.2.5.	Papila interdentária	63
4.	Disponibilidade de produtos	64
5.	Segurança, contraindicações e efeitos adversos	65
III.	CONCLUSÃO.....	67
IV.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69

ÍNDICE DAS FIGURAS

Figura 1: Ácido D-glucurónico β 1-3 - D-2N-acetil glucosamina β 1-4. (adaptado de Gall, 2010).....	21
Figura 2: Estrutura química do ácido hialurónico com ênfase nos grupos que podem ser modificados. (adaptado de Al-Khateeb & Olszewska-Czyz, 2020).....	22
Figura 3: Anatomia periodontal. (adaptado de de Jong <i>et al.</i> , 2017)	31

ÍNDICE DAS TABELAS

Tabela 1: Eventos importantes do ácido hialurónico. (adaptado de Boeriu <i>et al.</i> , 2013)	19
Tabela 2: Funções gerais do ácido hialurónico. (adaptado de Corte Sánchez <i>et al.</i> , 2017).....	30
Tabela 3: Classificação das Doenças Periodontais da Academia Americana de Periodontologia de 1989. (adaptado de Zanotti <i>et al.</i> , 2006)	35
Tabela 4: Classificação das Doenças Periodontais, segundo Ranney em 1993. (adaptado de Zanotti <i>et al.</i> , 2006).....	36
Tabela 5: Classificação das doenças periodontais de 1999 de acordo com a Academia Americana de Periodontia. (adaptado de Zanotti <i>et al.</i> , 2006).....	37
Tabela 6: Classificação das Condições e Doenças Periodontais e Peri-Implantares de 2017 , segundo a Academia Americana de Periodontia e da Federação Europeia de Periodontia. (adaptado de Steffens & Marcantonio, 2018)	39
Tabela 7: Classificação para gengivite associada somente ao biofilme dentário. (adaptado de Steffens & Marcantonio, 2018).....	40
Tabela 8: Estágios da Periodontite. (adaptado de Tonetti <i>et al.</i> , 2018).....	43
Tabela 9: Graus da Periodontite. (adaptado de Tonetti <i>et al.</i> , 2018).....	44
Tabela 10: Classificação das lesões endoperiodontais. (adaptada de Steffens & Marcantonio, 2018)	48
Tabela 11: O papel do ácido hialurónico na cicatrização de feridas periodontais. (adaptado de Dahiya & Kamal, 2013).....	53

LISTA DE ABREVIATURAS

AH - Ácido hialurónico

CAL - Perda de inserção clínica

CD44 - Receptor de superfície celular do ácido hialurónico

CEMIP - Proteína indutora da migração celular

GAG - Glicosaminoglicano

GlcA - Ácido D-glucurónico

GlcNAc - N-acetil-D-glucosamina

GPI - Glicofosfatidilinositol

HAS 1 - Sintetase 1 do ácido hialurónico

HAS 2 - Sintetase 2 do ácido hialurónico

HAS 3 - Sintetase 3 do ácido hialurónico

HYAL - Hialuronidase

JCE - Junção cimento-esmalte

LYVE1 - Receptor de ácido hialurónico endotelial no vaso linfático 1

MEC - Matriz extracelular

nHA - Ácido hialurónico nativo

oHA - Oligossacarídeos de ácido hialurónico

RHAMM - Receptor de mobilidade mediada do ácido hialurónico

TMEM2 - Proteína transmembranar tipo II

TRLs - Receptores do tipo Toll

UDP-GlcNAc - Difosfato de uridina N-acetilglucosamina

UDP-GlcUA - Difosfato de uridina ácido D-glucurónico

I. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas as pesquisas teóricas, pré-clínicas e clínicas nos forneceram um conhecimento significativo sobre o diagnóstico e tratamento da doença periodontal. No entanto, apesar do crescente número de publicações nesta área, os periodontologistas ainda enfrentam desafios e questões clínicas semelhantes às de antigamente. A maneira como realizamos e interpretamos grande parte das pesquisas periodontais está interligada com uma das principais variáveis usada para avaliar o sucesso clínico da terapia periodontal: a redução da profundidade de bolsa. Como o principal objetivo do tratamento periodontal é interromper o processo inflamatório da doença e estabelecer um ambiente local que permita a manutenção da saúde periodontal, é necessário compreensão profunda da anatomia, dos processos biológicos e resultados terapêuticos associados à expressão clínica desta doença. (Donos, 2018)

O periodonto é constituído por estruturas que podem ser divididas em duas partes: a primeira constituída pelo cemento, o ligamento periodontal e o osso alveolar; e a segunda, pela gengiva. O tecido conjuntivo periodontal contém fibras de colagénio, fibras elásticas, e fibras reticulares numa matriz amorfa de glicosaminoglicano. O ácido hialurónico é o glicosaminoglicano mais abundante e de maior peso molecular nos tecidos periodontais não mineralizados, e desempenha vários papéis importantes na adesão, migração e diferenciação celular mediada pelas várias proteínas de ligação e receptores de superfície celular, cumprindo uma variedade de funções que são vitais para a manutenção de um periodonto saudável. (Moseley *et al.*, 2002; Sukumar & Drízhal, 2007; Yasuo Oda & de Carvalho, 2004)

A doença periodontal possui uma patogénese multifatorial e caracteriza-se por inflamação gengival e destruição dos tecidos de suporte do dente. A terapia periodontal visa curar ou controlar a doença e prevenir sua recidiva, impedindo assim perda de inserção adicional, tendo como objetivo também recuperar as estruturas periodontais destruídas pela doença, pois mesmo parcialmente destruídos, os tecidos do periodonto abrigam células com capacidade para regenerá-lo, desencadeando-se cascatas celulares altamente organizadas e reguladas por vários mediadores químicos que comandam a cicatrização. (Olszewska-Czyz *et al.*, 2021; Yasuo Oda & de Carvalho, 2004)

Uma estratégia utilizada na periodontologia, é a consideração dos agentes quimioterápicos como coadjuvantes na terapia periodontal, incluindo o uso de

antimicrobianos sistémicos que tem seu uso limitado devido o desenvolvimento da resistência e interações medicamentosas; e também antimicrobianos locais que podem ser administrados topicamente nas superfícies expostas através de dentifrícios, géis, colutórios e irrigantes supragengivais. O ácido hialurónico é uma adição recente aos agentes quimioterápicos locais devido à sua biocompatibilidade, biodegradabilidade e propriedades anti-inflamatórias, antiedematosas e antibacterianas durante a cicatrização de feridas. (Gontiya & Galgali, 2012; Sukumar Sujith & Drizhal Ivo, 2007)

A aplicação de biomateriais à base de ácido hialurónico tem sido bem-sucedida na manipulação e aceleração do processo de cicatrização de feridas em várias disciplinas médicas, como é evidente em oftalmologia, dermatologia e reumatologia. Embora o ácido hialurónico seja mais defendido na medicina dentária para aplicação tópica, alguns estudos recentes mostram que o ácido hialurónico pode auxiliar na regeneração óssea. (Gontiya & Galgali, 2012)

Esta monografia é uma revisão narrativa sobre os estudos realizados nos últimos anos sobre o uso do ácido hialurónico na periodontologia, com o objetivo de averiguar as suas propriedades, funções e aplicações clínicas nesta área da medicina dentária.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Ácido hialurónico

1.1. Contexto histórico

Em 1934, Karl Meyer e seu assistente John Palmer isolaram durante um procedimento uma nova molécula através do humor vítreo de olhos bovinos. (Corte Sánchez *et al.*, 2017) Eles notaram que essa nova substância química possuía duas moléculas de açúcar e que uma delas era um ácido urónico. Por simplicidade nome ácido hialurónico (AH), marcou o anúncio da descoberta de um novo glicosaminoglicano (GAG). (Sudha & Rose, 2014)

A primeira utilização do AH foi em 1942 quando Endre Balazs substituiu as claras de ovos por AH para a utilização na panificação. (Corte Sánchez *et al.*, 2017)

Entre as décadas 1930 e 1940 foram utilizadas novas fontes para a realização do isolamento do AH, dentre elas estão: crista de galo, corpo vítreo, *streptococcus* e cordão umbilical. (Liu *et al.*, 2011)

Finalmente nos anos de 1950, Meyer e seus parceiros chegaram à conclusão de que o AH era um polissacarídeo linear. (Dicker *et al.*, 2014)

O processo de integração do AH como substância na medicina clínica deve-se a Endre Balazs; o mesmo foi responsável por desenvolver uma versão não inflamatória de alto peso e altamente purificado extraído das cristas de galos e de cordões umbilicais. (Liu *et al.*, 2011)

“No início da década de 1980, o AH foi usado para criar lentes intraoculares plásticas para implante e tornou-se um material importante na cirurgia oftálmica”. (Liu *et al.*, 2011, p.2)

“O Termo “hialuronano” foi introduzido em 1986 para se adequar à nomenclatura de polissacarídeos” (Liu *et al.*, 2011, p.1). As várias denominações (ácido hialurónico, hialuronano ou hialuronato de sódio) dependem das diversas condições a que o mesmo esteja exposto. Numa forma mais suave pode ser considerado um ácido hialurónico e em condições fisiológicas venha a existir como um polieletrólito frequentemente associado ao sódio, portanto um hialuronato de sódio. Finalmente a definição hialuronano é usada

oficialmente pois representa todas as formas de apresentação da molécula. (Dicker *et al.*, 2014)

Na medicina dentária, os ensaios clínicos utilizando AH iniciaram-se em 1997 por Pagnacco e Vangelisti. (Dahiya & Kamal, 2013)

Atualmente o AH é considerado um biomaterial e sua maior utilização destina-se não só na regeneração de tecidos, mas também como um auxiliar na cicatrização de feridas e como uma barreira entre os tecidos moles e duros. (Al-Khateeb & Olszewska-Czyz, 2020) Devido à enorme biocompatibilidade, o AH tornou-se um dos compostos mais versáteis do século XXI para a medicina. (Salwowska *et al.*, 2016)

Na Tabela 1 podemos observar os momentos mais importantes no contexto histórico do ácido hialurónico durante as últimas décadas.

Tabela 1: Eventos importantes do ácido hialurônico. (adaptado de Boeriu *et al.*, 2013)

CONTEXTO HISTORICO	
♦ 1880	Portes relatou que a mucina do corpo vítreo difere de outros mucoides na córnea e na cartilagem e a denominou de hialomucina.
♦ 1934	Meyer e Palmer isolaram e identificaram o polissacarídeo do corpo vítreo e o denominaram ácido hialurônico.
♦ 1930-1950	O hialuronano de muitos tecidos diferentes de vertebrados foi isolado, identificado e caracterizado. Foram encontradas algumas bactérias patogênicas que produzem hialuronano e o utilizam para encapsular suas células.
♦ 1950	A estrutura química do hialuronano foi elucidada por Karl Meyer e sua equipe. Eles usaram hialuronidase para produzir oligossacarídeos sobrepostos que foram analisados estruturalmente por técnicas convencionais. Surgiu o interesse em usar o hialuronano na cirurgia ocular como substituto do corpo vítreo.
♦ 1940-1970	Os processos de extração de tecidos animais foram otimizados para remover proteínas e minimizar a degradação do hialuronano. Os primeiros estudos sobre a produção de hialuronano por fermentação bacteriana e síntese química foram iniciados.
♦ 1979	Primeira patente de hialuronano ultrapuro isolado de cristas de galo. Este foi o início da fabricação industrial de hialuronano de origem animal para aplicações humanas. Em 1980, utilizando os métodos da Balasz Pharmacia (Suécia) introduziu o Healon, um produto utilizado na cirurgia de catarata.
♦ 1990-2000	Relançamento de estudos sobre fermentação bacteriana para produzir hialuronano de alto peso molecular. Ênfase no controle do tamanho e polidispersidade do polímero.
♦ 1993	O gene que codifica para uma única enzima que polimeriza UDP-GlcNAc e UDP-GlcUA em hialuronano é isolado por De Angelis e colaboradores, a partir de <i>Streptococcus pyogenes</i> .
♦ 1996	O maior fragmento de hialuronano, um octâmetro, foi sintetizado quimicamente através da adição controlada de unidades de dissacarídeos.
♦ 2003	Pesquisa sobre síntese enzimática de hialuronano e oligossacarídeos de hialuronano monodispersos com comprimento definido.

1.2. Distribuição e suas fontes de extração.

O AH está presente na matriz extracelular (MEC) de todos os tecidos de vertebrados, podendo a sua concentração variar. (Dicker *et al.*, 2014)

No corpo humano podemos encontrar o AH na forma de hialuronato de sódio, que está presente em altas concentrações no cordão umbilical e também em diversos tecidos conjuntivos, onde podemos incluir o tecido pulmonar, cerebral, renal e muscular. Além do líquido sinovial, cartilagem, corpo vítreo do olho e na pele. (Liu *et al.*, 2011; Zhao *et al.*, 2016) Um indivíduo que pese 70kg tem cerca de 15g de ácido hialurônico no corpo, sendo a maior parte encontrada na pele. (Salwowska *et al.*, 2016)

Alguns processos do corpo humano onde este composto está envolvido de forma natural são: ovulação, fertilização, cicatrização de feridas, transdução de sinal e fisiologia tumoral. (Salwowska *et al.*, 2016)

O composto também pode ser encontrado na saliva não estimulada com uma concentração estimada de 148-1270 ng por miligrama de proteína. E também está presente nos tecidos orais como a gengiva, nos ligamentos periodontais e em baixas quantidades no osso alveolar. (Al-Khateeb & Olszewska-Czyz, 2020)

Segundo Rami Al-Kateeb e Iwona Olszewska-Czyz (2020) “as variações nos níveis de AH devem-se principalmente à dieta individual, higiene oral, genética, anatomia oral, estado de saúde e doença, entre outros” (p.2).

A crista de galo contém a maior concentração de hialuronano (7,5 mg) já relatadas em tecidos animais (Boeriu *et al.*, 2013), tornando-se uma das fontes de maior extração natural de AH junto com a pele de tubarão. Quando o AH é isolado de tecidos animais, pode causar reações imunológicas adversas devido a presença de proteínas e DNA. (Salwowska *et al.*, 2016)

O hialuronano também pode ser encontrado em cápsulas de um pequeno grupo de patógenos microbiano de humanos e animais, que utilizam o AH como um disfarce para camuflar as suas células e atacar o sistema de defesa imunológico e facilitar a colonização de células bacterianas. (Boeriu *et al.*, 2013)

Atualmente ainda é comum o AH ser extraído a partir da fermentação bacteriana, porém essa técnica limita a utilização do AH no campo médico devido a presença de endotoxinas bacterianas. (Liu *et al.*, 2011)

Como a extração de fonte animais e da fermentação bacteriana possuem pontos negativos, a alternativa encontrada é a produção de AH recombinante onde as bactérias Gram-positivas e Gram-negativas são usadas como hospedeiros. (Liu *et al.*, 2011)

Para algumas aplicações convém que o AH extraído seja modificado quimicamente, oferecendo melhores propriedades biológicas e físico-químicas. Tendo como resultado uma melhor resistência à degradação, oferecendo uma qualidade na elasticidade e hidrofiliabilidade e aumentando a viscosidade. Essa modificação química pode ser realizada através de vários métodos. (Al-Khateeb & Olszewska-Czyz, 2020)

1.3. Estrutura química e pesos moleculares

O AH é um polissacarídeo linear composto pela repetição do ácido D-glucurônico ligado a β -1,4 (GlcA) e unidades de dissacarídeos de N-acetil-D-glucosamina (GlcNAc) ligados a β -1,3. Sendo essa a sua estrutura primária. (Dicker *et al.*, 2014; Dahiya & Kamal, 2013)

Na Figura 1 podemos observar a estrutura química do ácido hialurônico.

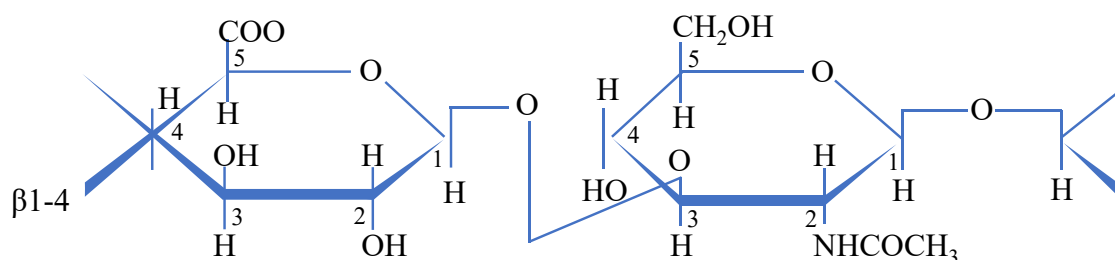


Figura 1: Ácido D-glucurônico β 1-3 - D-2N-acetil glucosamina β 1-4. (adaptado de Gall, 2010)

A cadeia de AH possui 3 grupos químicos que podem ser modificados, o grupo hidroxila (OH), o grupo N-acetil (CH_3CO) e o grupo ácido carboxílico (COOH). (Al-Khateeb & Olszewska-Czyz, 2020)

Na Figura 2 podemos observar os grupos que podem ser modificados.

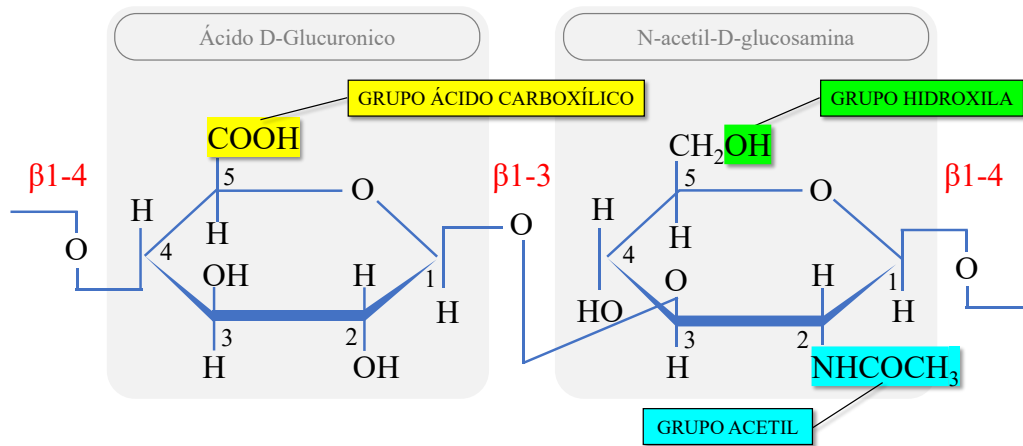


Figura 2: Estrutura química do ácido hialurônico com ênfase nos grupos que podem ser modificados. (adaptado de Al-Khateeb & Olszewska-Czyz, 2020)

A estrutura secundária do AH é composta por unidades hidrofóbicas formada por átomos de hidrogénio que favorecem energeticamente a formação da estrutura terciária que é estabilizada por ligações intermoleculares de hidrogénio. As interações entre essas estruturas junto com a repulsão eletrostática permitem que um elevado número de moléculas se agreguem levando à elaboração das matrizes (redes moleculares) de AH. (Dahiya & Kamal, 2013)

Os glicosaminoglicanos são uma família de macromoléculas naturais, de grande volume e que formam polímeros longos compostos por certos dissacarídeos que são classificados em várias classes com base na sua estrutura. Fazem parte dessa classe o sulfato de heparina, sulfato de dermatano, sulfato de condroitina, sulfato de heparano e sulfatado de queratano I e II, e finalmente o AH que constitui um caso especial por não ser sulfatado e também o único a não ser sintetizado pelo aparelho de Golgi. (Corte Sánchez *et al.*, 2017; Salwowska *et al.*, 2016; Sudha & Rose, 2014)

Diferentes concentrações de hialuronano e pesos moleculares possibilitam as diferentes respostas celulares. (Boeriu *et al.*, 2013) Os processos celulares como angiogénese e expressão génica estão associados ao AH de baixo peso molecular (6×10^3 Da – 2×10^4 Da), os processos biológicos como a cicatrização de feridas, regeneração e embriogénese estão associados ao AH de médio peso molecular (2×10^4 - 1 milhão de Da) e finalmente os efeitos antiangiogénicos e imunossuppressores estão associados ao AH de alto peso molecular (> 5 milhões de Da). (Al-Khateeb & Olszewska-Czyz, 2020)

Normalmente o AH de alto peso molecular é denominado hialuronano nativo (nHA) e o AH de baixo peso molecular é chamado de oligossacarídeo de hialuronano

(oHA). Entretanto ambos possuem uma estrutura de glicuronato semelhante, que consiste em subunidades de ácido D-glicurónico e D-acetil glicosamina. (Mo *et al.*, 2011)

O peso molecular é um importante critério para a qualidade de um produto comercial de AH, pois o seu peso molecular determina as aplicações adequadas. O AH de alto peso molecular possui uma alta retenção da humidade, uma forte muco-adesão e uma ótima viscoelasticidade, tornando-se útil na cicatrização de feridas, ortopedia, oftalmologia e cosmética. O AH de peso molecular baixo ou os oligossacarídeos, destacam-se como tratamento para a inibição do crescimento de tumores e como mediadores inflamatórios. Atualmente é um grande desafio a obtenção de um AH uniforme, geralmente os produtos são uma mistura com diferentes pesos moleculares. (Liu *et al.*, 2011)

1.4. Síntese, degradação e farmacocinética

O AH é sintetizado no lado interno da membrana plasmática por três enzimas transmembranares: sintetase 1 do AH (HAS1), sintetase 2 do AH (HAS2), sintetase 3 do AH (HAS3). A partir de poros presentes nas estruturas da HAS o hialuronano é enviado para o espaço extracelular juntamente com o alongamento da cadeia polimérica. Essas enzimas geram AH com diferentes pesos moleculares. A HAS1 e HAS2 fornecem AH de grande peso molecular (maior que 2×10^6 Da) enquanto a HAS3 produz moléculas de baixo peso molecular (1×10^5 a 1×10^6 Da). (Abatangelo *et al.*, 2020)

A polimerização ocorre na membrana plasmática na sua face interna, onde as enzimas HAS adicionam monómeros à extremidade redutora do polímero ainda em crescimento. Uma vez pronta a cadeia, a mesma é enviada para o espaço extracelular através dos poros presentes na estrutura das enzimas HAS. Essas enzimas podem ser classificadas em duas classes: classe I e classe II. Na classe I podemos encontrar as HAS eucarióticas e as estreptocócicas, e na classe II encontramos apenas as HAS *Pasteurella multocida*. Enquanto as HAS de classe I realizam adições na extremidade ainda em crescimento, as HAS de classe II adicionam novos resíduos na extremidade não redutora. (Dicker *et al.*, 2014; D. Jiang *et al.*, 2011)

Durante a morfogénese e em estados patológicos, os níveis de expressão das HAS são modificados, consequentemente a distribuição de AH nos tecidos é modificada em diferentes estágios de desenvolvimento. (Dicker *et al.*, 2014)

O AH presente nos tecidos é degradado de duas maneiras: por hialuronidase (Hyal) quando fora das células e pelos lisossomas quando se encontra dentro das células. Já foram identificados seis tipos diferentes de hialuronidase: Hyal-1, Hyal-2, Hyal-3, Hyal-4, PH-20 e Hyalp-1. Dentro destas a Hyal-1 e Hyal-2 são as mais características, tendo que o Hyal-1 cliva AH de maior ou menor peso molecular em tetrâmeros, e a Hyal-2 se liga ao AH na superfície celular e o cliva em fragmentos de 20kDa e posteriormente os fragmentos são digeridos pelo Hyal-1. A PH-20 cliva AH de maior peso molecular em fragmentos menores. (Abatangelo *et al.*, 2020; Dicker *et al.*, 2014)

A Hyal-1 pode ser encontrada em duas isoformas, uma de 57 kDa como uma proteína glicosilada, e outra de 45 kDa que possui aminoácidos eliminados. Estudos *in vitro* e *in vivo* mostram que a isoforma maior é possivelmente secretada para fora da célula e a isoforma menor é mantida dentro da célula. Podemos encontrar a Hyal-2 ancorada em glicosil fosfatidilinositol no lado extracelular da membrana plasmática. Pouco se sabe sobre Hyal-3, mas é encontrada em tecidos na forma intracelular, mostrando uma expressão mais forte na medula óssea e testículos. Já o PH-20 que também é conhecido como Hyal-5 é raro ser encontrado em diversos tecidos, pois concentra-se unicamente na fertilização, estando localizado no interior da membrana acrossômica e na superfície do esperma humano. Assim como a Hyal-1, a PH-20 também apresenta duas isoformas, uma maior que está ligada ao fosfoglicerídeo glicofosfatidilinositol (GPI), na membrana plasmática e uma menor, devido a remoção de aminoácidos no terminal C que a torna solúvel. (Dicker *et al.*, 2014; D. Jiang *et al.*, 2011)

A Hyal-1 apenas é ativa em pH muito baixo, entre 3,5 - 3,8. A Hyal-2 é ativa idealmente num pH de 6,0 - 7,0, porém pode ser ativada em outros níveis de pH. A PH-20 possui uma ampla faixa de ativação em relação ao pH, podendo variar entre 3,0 – 9,0. (Dicker *et al.*, 2014)

Atualmente, novas moléculas que atuam na degradação extracelular do AH foram identificadas, a CEMIP (proteína indutora da migração celular), que também é conhecida como KIAA1199 ou HYBID (proteína de ligação de hialuronano envolvida na despolimerização de hialuronano). Esta molécula apresenta um peso molecular de 150 kDa que apresenta um N-terminal. A despolimerização através da CEMIP ocorre por uma via revestida de clatrina. A segunda molécula é a TMEM2 que se apresenta como uma

proteína transmembranar tipo II e se assemelha à CEMIP. Ambas clivam o AH em fragmentos menores. (Kobayashi *et al.*, 2020)

A degradação enzimática não é a única maneira onde o AH pode ser fragmentado e degradado. Em condições de *stress*, diversas células produzem espécies reativas de oxigénio que fragmentam o AH. (Dicker *et al.*, 2014)

A drenagem linfática e o metabolismo local são responsáveis pela renovação do AH presente nos tecidos. O AH possui uma meia-vida de 2 ou 3 dias tecidual, não importando a via escolhida para a sua eliminação. Quando chega na corrente sanguínea, 85-90% são eliminados pelo fígado e 10% pelo rim onde apenas 1-2% são eliminados pela urina. (Dahiya & Kamal, 2013)

1.5. Atividade Biológica

O AH interage com muitas moléculas, ligando-se a uma variedade de receptores e influenciando as funções dessas proteínas. O receptor predominante para o hialuronano é o CD44 (Receptor de superfície celular do ácido hialurónico) que é definido por ser uma glicoproteína de superfície celular multifatorial. Para além deste, o AH interage com diversos outros receptores, como o RHAMM que também é conhecido como CD168 (receptor de mobilidade mediada do ácido hialurónico), TLRs (receptores do tipo toll), LYVE1 (receptor de ácido hialurónico endotelial no vaso linfático 1) e outras moléculas como o neurocan, versican e brevican. (Abatangelo *et al.*, 2020; D. Jiang *et al.*, 2011; Zhao *et al.*, 2016)

O receptor CD44 é o principal receptor de ligação com o AH e está relacionado com o metabolismo ósseo, inflamação, diferenciação e proliferação celular. Esse receptor é uma glicoproteína transmembranar polimórfica tipo I, que demonstra vários papéis em diversos campos biomédicos. Está presente em grande quantidade em quase todos os tipos de células no ser humano, sendo mais abundante nos macrófagos. O RHAMM possui diversas isoformas e está relacionado com os fatores de crescimento, respostas celulares e motilidade celular. É um receptor que também está presente em diversas células, e também nas células endoteliais, desenvolvendo um papel importante na cicatrização. O LYVE1 é responsável pelo transporte de AH para os tecidos da linfa e indiretamente regula a entrada de leucócitos nos vasos linfáticos. Apresenta algumas semelhanças com o CD44, mas é expressa pelo endotélio linfático, sendo usado como um marcador entre

os vasos linfáticos e sanguíneos. (Abatangelo *et al.*, 2020; D. Jiang *et al.*, 2011; Zhao *et al.*, 2016)

Em relação às demais moléculas de interação do AH, o brevican que também é conhecido como BEHAB, está envolvido na ligação de AH no cérebro e não se liga apenas ao AH, mas também ao sulfato de condroitina, sendo um proteoglicano exclusivo cerebral nas redes perineurais. Enquanto o neurocan é um proteoglicano específico do tecido nervoso e interage com as moléculas de adesão para células neurais, ligando-se com o AH e sulfato de condroitina no cérebro. Em relação aos receptores do tipo Toll, o que se destaca mais é o TRL-4 que está presente em vários tecidos incluindo o coração, rim e fígado, apresentando interação apenas no AH de baixo peso molecular que pode ser regulado por citocinas. (D. Jiang *et al.*, 2011; Zhao *et al.*, 2016)

Existem também outros tipos de receptores para AH, como: GHAP, ICAM-1, LEBRE, HABP1/C1QBP, SHAP e TSG-6/TNFIP6, tendo outros fatores que podem influenciar a sua atuação. (D. Jiang *et al.*, 2011; Zhao *et al.*, 2016)

1.6. Propriedades biológicas e físico-químicas

1.6.1. Propriedades biológicas

O AH apresenta propriedades de biocompatibilidade e não antigenicidade altas, e por isso está presente em vários procedimentos clínicos. No caso de um AH modificado, um padrão de biocompatibilidade deve ser estabelecido, nesse caso o método mais conhecido é o de reticulação, que resulta numa vida útil maior do AH, devido a formação de uma rede tridimensional, que possui propriedades físico-químicas modificadas. (Al-Khateeb & Olszewska-Czyz, 2020; Dahiya & Kamal, 2013)

O AH de alto peso molecular possui características antiangiogénicas, porém o AH de baixo peso molecular destaca-se com esse poder angiogénico marcante. (Dahiya & Kamal, 2013)

Uma concentração alta de AH com peso molecular médio e baixo apresenta um melhor efeito bacteriostático. Esse efeito bacteriostático reproduz-se através da neutralização das enzimas hialuronatolase. Estudos recentes explicam que a redução da carga bacteriana na ferida promove um resultado melhor durante a terapia regenerativa. A junção do AH com um agente bactericida promove efeitos vantajosos em diferentes

casos clínicos onde é necessário a utilização do agente bacteriano por um determinado tempo. Pirnazar *et al.*, (1999), realizaram um estudo onde sugeriram que o AH de peso molecular entre 1300 kD pode evitar uma infecção bacteriana, quando utilizado em cirurgia de regeneração tecidual guiada. (Al-Khateeb & Olszewska-Czyz, 2020; Dahiya & Kamal, 2013)

Pode também desempenhar propriedades antioxidantes, regulando a resposta inflamatória e ajudando a estabilizar o tecido de granulação. (Dahiya & Kamal, 2013)

O poder anti-inflamatório e anti-edematoso também fazem parte das propriedades biológicas do AH. O efeito anti-inflamatório acontece através do hialuronano exógeno que funciona drenando as prostaglandinas e outras moléculas bioativas. A biossíntese e a degradação do AH possuem genes que são regulados positivamente em resposta a citocinas inflamatórias, proporcionando um aumento de AH durante as respostas inflamatórias. O AH modificado pela técnica de reticulação é o que melhor apresenta essa ação anti-inflamatória assim que entra em contato com o tecido. O efeito anti-edematoso está relacionado com a atividade osmótica que o AH apresenta, acelerando as propriedades de cicatrização. (Al-Khateeb & Olszewska-Czyz, 2020; Dahiya & Kamal, 2013; Kobayashi *et al.*, 2020)

1.6.2. Propriedades físico-químicas

O ácido hialurônico possui propriedades físico-químicas únicas, o que o fazem ganhar um grande destaque, quando comparado a outros glicosaminoglicanos. (Kobayashi *et al.*, 2020)

O AH apresenta natureza higroscópica, sendo uma das mais conhecidas da natureza, que o permite manter sua rigidez conformacional. Devido a alta carga negativa o AH consegue reter grandes quantidades de água, ocupando um volume até 50 vezes maior do que quando está com seu volume seco, sendo que uma quantidade de 6 litros de água pode se ligar em 1 grama de AH. Uma vez em contato com solução aquosa, ocorre a ligação entre o hidrogênio e os grupos carboxila e N-acetil, o que resulta na retenção de líquido e rigidez. Essa propriedade higroscópica destaca-se na pele, assegurando a hidratação da mesma. (Casale *et al.*, 2016; Dahiya & Kamal, 2013; Gall, 2010)

Através da sua propriedade viscoelástica o AH pode auxiliar em procedimentos regenerativos, influenciando as respostas celulares e retardando a penetração de vírus e

bactérias. Também está presente como amortecedor nas articulações e como um regulador de tensão na pele. (Casale *et al.*, 2016; Dahiya & Kamal, 2013; Gall, 2010) O AH de alto peso molecular possui grande viscoelasticidade, devido ao grande emaranhado de cadeias; essa viscoelasticidade depende do fluxo e do tempo em que estão sujeitas. Um fluxo lento e longo resulta num comportamento líquido, já um fluxo rápido e transitório resulta em propriedades elásticas. (Dicker *et al.*, 2014) Devido a essa propriedade viscoelástica o ácido hialurônico apresenta propriedades reológicas ideais para o seu uso médico, cosmético e farmacêutico. (Fallacara *et al.*, 2017)

As propriedades físico-químicas são afetadas por diversos fatores, sendo um deles a utilização de vários métodos técnicos e químicos para a modificação do AH. Outros fatores incluem o peso molecular, a fonte, a pureza e a mistura com matérias quando necessário. Todos esses fatores influenciam como o AH vai ser administrado e suas vias de eliminação. (Al-Khateeb & Olszewska-Czyz, 2020)

1.7. Funções

O ácido hialurônico possui muitas funções biológicas e fisiológicas, tendo a estar diretamente ou indiretamente associado a proliferação celular o que contribui para cicatrização dos tecidos. O AH também tem um papel importante nos processos embriológicos e patológicos. As funções exercidas pelo AH podem ser controladas baseadas no comprimento da cadeia de açúcar, concentração, taxa de renovação e pela associação do AH com moléculas de ligação. Sendo assim, a alteração no metabolismo do AH determina diretamente a sua dinâmica, como preenchedor de espaço, reservatório hidrofílico, molécula de sinalização, entre outras funções. (Dahiya & Kamal, 2013; Gall, 2010; Kobayashi *et al.*, 2020)

O AH está presente na morfogênese facilitando ou inibindo a migração celular, atuando na montagem da matriz peri-celular e assim oferecendo um ambiente favorável, transmitindo sinais e gerando forças mecânicas. (Kobayashi *et al.*, 2020)

Durante o desenvolvimento embrionário, as células endocárdicas produzem AH que facilita a transição endotelial-mesenquimal durante a formação das válvulas cardíacas. O AH também está presente na regulação das células da crista neural e do tubo neural dorsal, durante o desenvolvimento do sistema nervoso central. (Dicker *et al.*, 2014)

Em relação ao desenvolvimento esquelético, o AH possui funções importantes, proporcionando um papel fundamental no crescimento de membros e formação de articulações. Alguns estudos apontam que o AH contribui para a expansão do intestino durante seu desenvolvimento. (Kobayashi *et al.*, 2020)

O AH também ajuda a formar um elo com a rede de fibras de colagénio, principalmente com o colagénio do tipo I (ao longo de toda a pele) e IV (em torno da membrana basal), mas também podemos encontrar esse elo evidente em torno do colagénio do tipo VII (ligação da dermo-epidérmica às fibras de colagénio de dentro da matriz extracelular). (Gall, 2010)

O AH pode acelerar a indução óssea pela proliferação e diferenciação de células mesenquimais, apresentando algumas características semelhantes com as substâncias osteogénicas. (Dahiya & Kamal, 2013)

Em relação à cicatrização, o AH interage com seus receptores que iniciam a resposta inflamatória e recuperação da lesão. Durante esse processo, o RHAMM recruta macrófagos e o CD44 controla a inflamação. O AH promove a proliferação celular e ajuda no processo de organização da matriz tecidual e no estágio final de cicatrização funciona como um moderador de inflamação. (Dicker *et al.*, 2014)

Sendo assim o AH contribui em processos de crescimento, reparação e cicatrização tecidual, diminuindo o processo inflatório e melhorando a disposição do colagénio. (Corte Sánchez *et al.*, 2017)

O AH também pode ser usado para preencher espaços, lubrificação das articulações e hidratação. (D. Jiang *et al.*, 2011)

Para além das funções citadas, podemos observar algumas funções gerais do AH na Tabela 2.

Tabela 2: Funções gerais do ácido hialurónico. (adaptado de Corte Sánchez *et al.*, 2017)

FUNÇÕES GERAIS DO ÁCIDO HIALURÓNICO
♦ Interação celular e extracelular nos tecidos
♦ Lubrificação dos tecidos
♦ Regulação da pressão osmótica
♦ Integridade estrutural e homeostase tecidual
♦ Modulação da inflamação nos estágios iniciais
♦ Organização e estabilidade da matriz do tecido de granulação
♦ Neutralização reativa de oxigénio evitando assim a destruição periodontal
♦ Inibição de serina (proteinase inflamatória)
♦ AH de baixo peso molecular fornece efeito angiogénico, AH de alto peso molecular fornece efeito osteocondutor
♦ Organização do colagénio favorecendo a diferenciação celular, produzindo resultados de cicatrização com fibrose mínima e diminuindo a retração do tecido
♦ Desempenha um papel importante na estrutura da pele, sendo responsável pela sua elasticidade, além de dar volume à mesma
♦ Desempenha um papel no preenchimento do espaço, lubrificação e exclusão de proteínas

1.8. Aplicabilidade do ácido hialurónico na medicina dentária

Na medicina dentária o AH é utilizado como um biomaterial em diversas especialidades, como: cirurgia bucomaxilofacial, ortopedia e cirurgia ortognática. Também pode ser usado em procedimentos estéticos devido à sua propriedade de viscoelasticidade que hidrata os tecidos. Em condições de sintomatologia dolorosa, traumática, degenerativas e inflamatória da articulação temporomandibular, diminuindo a dor e melhorando a função, através da melhoria da lubrificação e diminuindo o desgaste articular e nutrindo as regiões não vascularizadas da cartilagem condilar e disco. (Corte Sánchez *et al.*, 2017)

Na periodontologia, a literatura relata que o AH está a ser empregue em bolsas periodontais, gengivites, recessões, enxertos e em implantologia. Os tratamentos

relacionados com a regeneração e cicatrização podem ser divididos em dois grupos: 1) tratamento cirúrgico para periodontite, tratamento cirúrgico para recessão gengival, enxerto e regeneração óssea. 2) tratamento não cirúrgico para periodontite, regeneração de papilas e gengivite. (Al-Khateeb & Olszewska-Czyz, 2020; Corte Sánchez *et al.*, 2017)

2. Periodontologia

2.1. Anatomia do periodonto

O periodonto tem como principal função a estabilidade do órgão dentário no osso alveolar e manter a integridade da mucosa mastigatória dentro da cavidade bucal. Fazem parte do periodonto os seguintes elementos: gengiva, ligamento periodontal, cemento radicular e osso alveolar, que podemos observar na Figura 3. (Lindhe & Lang, 2017)

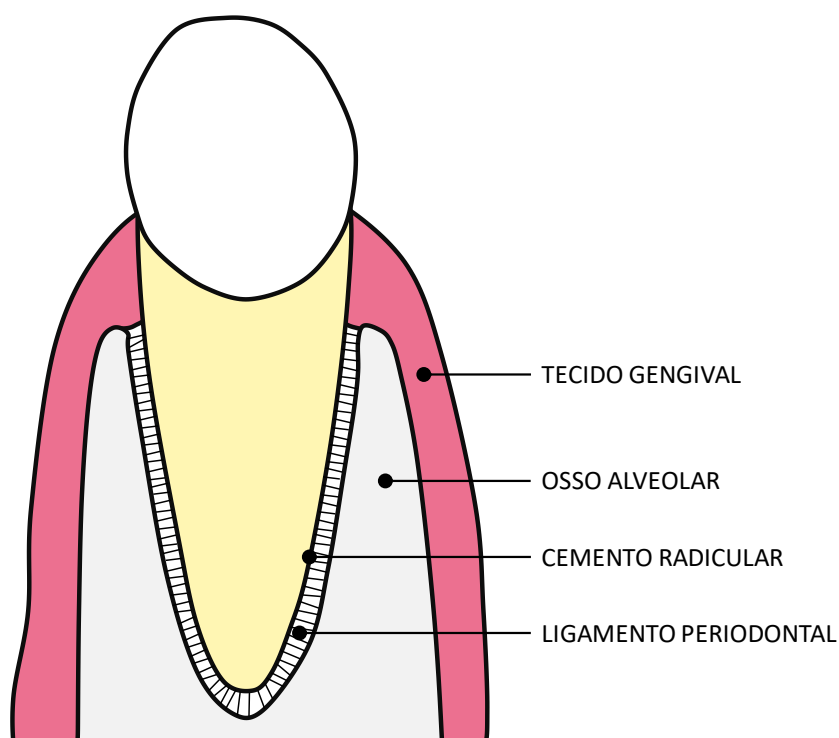


Figura 3: Anatomia periodontal. (adaptado de de Jong *et al.*, 2017)

A mucosa bucal pode ser dividida em 3 partes, a primeira inclui a gengiva e a mucosa mastigatória que reveste o palato duro, a segunda inclui a mucosa especializada que recobre o dorso da língua e a terceira inclui a mucosa de revestimento. A mucosa bucal é contínua com a pele dos lábios e mucosa do palato mole e faringe. A gengiva

forma uma barreira protetora contra os patógenos na cavidade oral. (Lindhe & Lang, 2017; de Jong *et al.*, 2017)

O ligamento periodontal está localizado entre o osso alveolar e o cemento radicular, sendo uma rede de fibras denominadas de Sharpey que fornece força mecânica, estabilidade e atua como um amortecedor, protegendo o dente e o osso alveolar de danos que podem ser causados devidos as altas forças mastigatórias. Também possui uma função sensorial no sistema de mastigação. E por fim, oferece suprimento vascular e de nutrientes para o cemento e osso alveolar. O ligamento periodontal em homeostase possui aproximadamente 0,15-0,38 mm, podendo essa medida variar com a anatomia de cada dente. (de Jong *et al.*, 2017; N. Jiang *et al.*, 2015)

O cemento é um tecido mineralizado que recobre as superfícies radiculares, diferenciando-se do osso por não conter vasos sanguíneos ou linfáticos e por não possuir nenhuma inervação. O cemento também não sofre remodelação ou reabsorção fisiológica, mas é depositado ao longo da vida. É formado por 65% de hidroxiapatita e possui diferentes funções, como fixar as principais fibras do ligamento periodontal à raiz dentária e na adaptação do dente em caso de novas exigências de posição. (Lindhe & Lang, 2017)

O osso alveolar é na sua maioria formado por osso trabeculado, porém ele contém uma placa compacta de osso adjacente ao ligamento periodontal que se chama: lâmina dura. O osso alveolar possui 23% de tecido mineralizado, 37% de matriz orgânica (colagénio) e 40% de água. As células mais óbvias encontradas no osso alveolar são os osteoblastos, osteócitos e osteoclastos. Não menos importantes, temos os adipócitos, células endoteliais e células imunocompetentes como os macrófagos. (N. Jiang *et al.*, 2015)

Atualmente é difícil definir o que é exatamente saúde periodontal. Segundo, Lang & Bartold, (2018): um pré-requisito para definir a saúde periodontal seria: “Um estado livre de doença periodontal inflamatória”. O que significa a ausência de qualquer inflamação associada à gengivite ou periodontite. Processos patológicos como recessão gengival, perda de inserção e perda óssea podem ser novamente classificados em condições saudáveis se não apresentarem um conjunto de sinais e sintomas clínicos de inflamação. (Lang & Bartold, 2018)

Estes tecidos, desde que estejam em harmonia, representam um sistema saudável. Essa integridade promove uma barreira contra a destruição dos tecidos periodontais.

Porém essa proteção é perdida durante uma inflamação associada a alguma doença periodontal. (Slots J., 2012)

2.2. Doenças periodontais

Nos últimos anos houve um considerável aumento na aceitação de que as doenças gengivais não são representadas apenas pela gengivite, mas por diversos processos patológicos, ou não, que se refletem na gengivite. As características universais para as doenças gengivais resumem-se em sinais clínicos de inflamação, sinais e sintomas que estão estritamente nas gengivas, possuir reversibilidade das doenças por remoção da etiologia e presença de placa bacteriana que pode iniciar ou exacerbar a gravidade das lesões. Os sinais clínicos de inflamação envolvem contornos gengivais aumentados, transição da cor avermelhada para vermelho-azulado, temperatura sulcular elevada, sangramento à sondagem e exsudado gengival. Esses indicativos de doença gengival devem estar associados a um periodonto sem perda de inserção ou num periodonto estável, mas reduzido. (Dentino *et al.*, 2013; Mariotti, 1999)

A doença periodontal atualmente é uma das doenças crônicas mais comuns em adultos. É considerada a segunda principal causa de perda dentária perdendo apenas para a cárie dentária, afetando não apenas a dentição, mas também a qualidade de vida relacionada com a saúde bucal nos indivíduos. (Thomson *et al.*, 2012)

A inflamação gengival é uma condição necessária para o desenvolvimento da periodontite, porém nem toda inflamação gengival evolui para uma periodontite. (Schätzle M, 2003)

Os fatores de risco para doença periodontal são condições locais ou sistêmicas que aumentam a probabilidade de desenvolvimento ou agravamento da doença e eles podem ser modificáveis ou difíceis de serem modificáveis. Os fatores modificáveis incluem o estado de higiene oral, agentes infecciosos, tabagismo, diabetes mellitus controlada e obesidade. Os fatores difíceis de serem modificáveis incluem a predisposição genética, envelhecimento, nível socioeconômico e *stress* psicossocial crônico. (Slots, 2013)

O conhecimento da microbiota periodontal é fundamental para implementação da terapia periodontal. Os microrganismos da placa dentária são considerados agentes etiológicos primários das doenças periodontais. As bactérias gram-positivas contribuem pouco para a periodontopatia, e possuem um potencial protetor contra a colonização de

bactérias realmente patogénicas. Podemos considerar que as bactérias gram-positivas que merecem mais ressalva são *Streptococcus mutans* e *Actinomyces naeslundii* que por outro lado influenciam a propagação da cárie. A maioria das bactérias patológicas periodontais são gram-negativas, das quais são de salientar a *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella Forsythia*, *Dialister invisus* e *pneumosintes*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium species*, *Campylobacter rectus* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. (Dentino *et al.*, 2013; Slots J., 2012)

O segredo para combater a doença periodontal são as diretrizes preventivas e a intervenção precoce da doença com a terapia antimicrobiana eficaz que é implementada pelo trabalho conjunto do dentista e doente. A falta de motivação durante o processo pela parte do doente pode levar ao insucesso do tratamento estabelecido. O planeamento adequado também deve considerar um acompanhamento após o sucesso terapêutico inicial e incluir modos alternativos de intervenção em caso de falha terapêutica. (Baker, 2000; Krok & Lindhe, 1996; Slots J., 2012)

2.3. Classificação das doenças periodontais

O termo “doença periodontal” é usado para abranger todas as patologias que estão presentes no periodonto de proteção e sustentação. (Zanotti *et al.*, 2006)

A classificação das doenças periodontais é regularmente atualizada com o objetivo de acomodar avanços futuros no conhecimento, seja biológico ou clínico à medida que vão surgindo. Essa medida contribui para que estudantes e médicos dentistas possam realizar uma avaliação e diagnóstico periodontal corretos, elaborar um plano de tratamento e obter uma previsão de prognóstico mais adequado para a doença periodontal. (Dietrich *et al.*, 2019; Zanotti *et al.*, 2006)

O contexto histórico das classificações para as doenças periodontais não é recente. No século XVIII, foi elaborada a primeira classificação, dividindo-se em doenças da gengiva e doenças do osso alveolar. Entre as décadas dos anos 20 e 70 do século XX, novas classificações foram criadas conforme os conhecimentos eram adquiridos. (Dentino *et al.*, 2013; Zanotti *et al.*, 2006)

Em 1989 durante o Workshop Mundial em Periodontologia Clínica, foi revista e modificada a classificação que teve início entre 1977 e 1986 pela American Academy of Periodontology (AAP) que podemos observar na Tabela 3. Em 1993 uma outra

classificação foi publicada pelo Workshop Europeu de Periodontologia (ver Tabela 4). Baseando-se em princípios científicos, Ranney simplificou essa classificação. Tanto as classificações de 1989 quanto a de 1993 foram amplamente utilizadas pelos clínicos e pela comunidade científica. (Armitage, 1999; Zanotti *et al.*, 2006)

Tabela 3: Classificação das Doenças Periodontais da Academia Americana de Periodontologia de 1989. (adaptado de Zanotti *et al.*, 2006)

CLASSIFICAÇÃO - 1989	
1. Periodontite do Adulto	
2. Periodontite de Estabelecimento Precoce	
A. Periodontite Pré-Puberdade	
▪ <i>Generalizada</i>	
▪ <i>Localizada</i>	
B. Periodontite Juvenil	
▪ <i>Generalizada</i>	
▪ <i>Localizada</i>	
C. Periodontite de Rápida Progressão	
3. Periodontite Associada a Doenças sistêmicas	
4. Periodontite Ulcerativa Necrosante	
5. Periodontite Refratária	

Tabela 4: Classificação das Doenças Periodontais, segundo Ranney em 1993. (adaptado de Zanotti *et al.*, 2006)

CLASSIFICAÇÃO - 1993	
Gengivite	Periodontite
I. Gengivite por placa bacteriana 1. Não agravada 2. Agravada sistemicamente	I. Periodontite do adulto 1. Não agravada 2. Agravada sistematicamente
II. Gengivite Ulcerativa Necrosante 1. Determinantes sistêmicos 2. Relacionada com VIH	II. Periodontite de Estabelecimento Precoce 1. Localizada 2. Generalizada 3. Relacionada com doenças sistêmicas
III. Gengivite não relacionada com placa 1. Associada a doenças dermatológicas 2. Alérgica 3. Infeciosa	4. Determinantes sistêmicos desconhecidos III. Periodontite Ulcerativa Necrosante 1. Determinantes sistêmicos 2. Relacionada com o VIH 3. Relacionada com a nutrição

Entre 1996 e 1997 foi enfatizada a carência de uma revisão no sistema de classificação e finalmente em 1999 foi realizado o Workshop Mundial para a classificação das doenças e condições periodontais que resultou em uma nova classificação das doenças periodontais. (Armitage, 1999)

Na Tabela 5, podemos observar a classificação das doenças periodontais de 1999.

Tabela 5: Classificação das doenças periodontais de 1999 de acordo com a Academia Americana de Periodontia. (adaptado de Zanotti *et al.*, 2006)

CLASSIFICAÇÃO - 1999	
Doenças Gingivais	
Induzidas por placa	Não induzidas por placa
- Doenças gengivais associadas apenas a placa - Sem fatores locais - Com fatores locais - Doenças gengivais modificadas por fatores sistêmicos - Associada ao sistema endócrino - Associada a discrasias sanguíneas - Doenças gengivais modificadas por medicamentos - Hiperplasias influenciadas por drogas - Gingivites influenciadas por drogas - Doenças gengivais modificadas por desnutrição	- Doenças gengivais de origem bacteriana - Doenças gengivais de origem viral - Doenças gengivais de origem fúngica - Lesões gengivais de origem genética - Manifestações de condição sistêmica - Lesões traumáticas - Reações de corpo estranho - Outras não especificadas
Doenças Periodontais	
- Periodontite Crônica - Periodontite Agressiva - Periodontite como Manifestação de Doenças Sistêmicas - Associada a discrasias sanguíneas - Associada a distúrbios genéticos - Outras não especificadas - Doenças Periodontais Necrosantes - Gingivite ulcerativa necrosante - Abcessos Periodontais - Abcesso gengival - Abcesso Periodontal - Abcesso pericoronário - Periodontite Associada a Lesões Endodônticas - Condições e Deformidades Congênitas ou adquiridas - Fatores modificadores locais da doença gengival ou periodontal relacionado com dente - Deformidades e condições mucogengivais ao redor do dente - Deformidades e condições mucogengivais em rebordos edêntulos - Trauma oclusal	

Finalmente em 2017, ocorreu nos Estados Unidos, em Chicago, o Workshop Mundial para a Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-Implantares que resultou na publicação da atual classificação que substituiu qualquer outra classificação vigente. (Armitage, 1999; G. Caton *et al.*, 2018; Steffens & Marcantonio, 2018)

O sistema de classificação atual das doenças periodontais atualizado é a classificação de 2017. (Dietrich *et al.*, 2019)

Segundo o comitê gestor conjunto da European Federation of periodontology (EFP) e da American Academy of Periodontology (AAP), a classificação das doenças periodontais de 2017 é reducionista e traz um sistema onde mais de 95% das doenças periodontais são diagnosticadas e gerenciadas. (Dietrich *et al.*, 2019)

Finalmente, o sistema de classificação em questão fornece definições claras de saúde periodontal e gengivite para pacientes com o periodonto intacto, com o periodonto reduzido devido a outras causas que não seja necessariamente a periodontite, e por fim, com o periodonto reduzido devido a periodontite. (Dietrich *et al.*, 2019)

Na Tabela 6 podemos observar o sistema de classificação das doenças periodontais de 2017.

Tabela 6: Classificação das Condições e Doenças Periodontais e Peri-Implantares de 2017, segundo a Academia Americana de Periodontia e da Federação Europeia de Periodontia. (adaptado de Steffens & Marcantonio, 2018)

CLASSIFICAÇÃO - 2017	
Grupo 1: Saúde periodontal, condições e doenças gengivais	
1-	Saúde Periodontal e saúde gengival
2-	Gengivite induzida pelo biofilme
3-	Doenças gengivais não induzidas pelo biofilme
Grupo 2: Periodontite	
1-	Periodontite necrosante
2-	Periodontite
3-	Periodontite como manifestação de doença sistêmica
Grupo 3: Outras condições que afetam o periodonto	
1-	Manifestações periodontais de doenças e condições sistêmicas
2-	Abscessos periodontais e lesões endoperiodontais
3-	Condições e deformidades mucogengivais
4-	Forças oclusais traumáticas
5-	Fatores relacionados ao dente e as próteses
Condições e doenças peri-implantares	
1-	Saúde Peri-implantar
2-	Mucosite Peri-implantar
3-	Peri-implantite
4-	Deficiências nos tecidos Peri-implantares moles e duros

2.3.1. Grupo 1: Saúde periodontal, Condições e Doenças gengivais

2.3.1.1. Saúde Periodontal e Saúde Gengival

Um periodonto íntegro e com saúde deve apresentar-se com uma profundidade de sondagem de até 3mm, sem perda óssea radiográfica, sangramento à sondagem em menos de 10% dos sítios e sem perda de inserção. (Lang & Bartold, 2018; Steffens & Marcantonio, 2018)

Num periodonto reduzido, são levadas em consideração duas opções:

- Paciente com periodontite estável: profundidade de sondagem de até 4mm, sangramento à sondagem em menos de 10% dos sítios, perda óssea radiográfica, perda de inserção e sem sítios que apresentem sondagem igual a 4mm ou mais e que possuem sangramento à sondagem.

- Paciente sem periodontite: Profundidade de sondagem de até 3 mm, possível perda óssea radiográfica, sangramento em menos de 10% dos sítios e perda de inserção. (Lang & Bartold, 2018; Steffens & Marcantonio, 2018)

2.3.1.2. Gengivite Induzida pelo Biofilme e Gengivite não Induzida pelo Biofilme

A gengivite induzida pelo biofilme dentário pode ser classificada em três tipos como resume a Tabela 7:

- Associada somente ao biofilme dentário
- Mediada por fatores de risco sistêmicos ou locais
- Associada a medicamento

A gengivite associada somente ao biofilme dentário, pode atingir um periodonto íntegro, um periodonto reduzido e um periodonto reduzido tratado periodontalmente. (Chapple *et al.*, 2018; G. Caton *et al.*, 2018; Murakami *et al.*, 2018; Steffens & Marcantonio, 2018)

Tabela 7: Classificação para gengivite associada somente ao biofilme dentário. (adaptado de Steffens & Marcantonio, 2018)

Gengivite Periodonto Integro	Gengivite Periodonto reduzido	Gengivite Periodonto reduzido tratado periodontalmente
Profundidade de sondagem menor ou igual a 3mm	Profundidade de sondagem até 3mm	Histórico de tratamento periodontal
10% ou mais de sítios com sangramento à sondagem	10% ou mais de sítios com sangramento à sondagem	Perda de inserção
Ausência de perda de inserção	Perda de inserção	Sítios com bolsas periodontais até 3mm
Ausência de perda óssea radiográfica	Possível perda óssea radiográfica	10% ou mais dos sítios com sangramento à sondagem
		Perda óssea radiográfica

Os fatores de risco sistêmicos relacionados com a gengivite induzida pelo biofilme dentário são fatores modificadores como o tabagismo, hiperglicemia, nutricionais,

farmacológicos, hormonais e hematológicos. Os fatores de risco locais são considerados fatores predisponentes, como a secura da boca ou a retenção do biofilme em por exemplo, margens de restaurações proeminentes. E por fim, esse tipo de gengivite também pode ser influenciado por medicamentos. (Chapple *et al.*, 2018; G. Caton *et al.*, 2018; Murakami *et al.*, 2018; Steffens & Marcantonio, 2018)

Em relação as doenças gengivais não induzidas pelo biofilme, essas podem ser classificadas em:

- Desordens genéticas e de desenvolvimento
- Infecções específicas que podem ser de origem bacteriana, viral ou fúngica
- Condições inflamatórias e imunológicas
- Processos reacionais
- Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas
- Pigmentação gengival

(Chapple *et al.*, 2018; G. Caton *et al.*, 2018; Holmstrup *et al.*, 2018)

2.3.2. Grupo 2: Periodontite

2.3.2.1. Periodontite Necrosante

A periodontite necrosante é um processo inflamatório reconhecido por sangramento gengival, dor, perda óssea rápida, halitose, necrose e ulceração do periodonto.

Pode ser classificada em:

- Crônica e grave em adultos e crianças
- Temporária e/ou moderada em pacientes com gengivite ou periodontite

Nessa categoria também são levadas em consideração a gengivite necrosante e a estomatite necrosante. A gengivite necrosante é um processo inflamatório agudo onde as papilas interdentárias sofrem necrose e ulceração, e sempre acompanhada de sangramento e dor. Já a estomatite necrosante é conhecida por ser uma inflamação severa que proporciona necrose dos tecidos da cavidade bucal, e pode causar até mesmo desnudação óssea e apresentar sítios com osteíte e formação de sequestro ósseo.

(G. Caton *et al.*, 2018; Herrera & Al, 2017; Papapanou *et al.*, 2018)

2.3.2.2. Periodontite

A periodontite é conhecida como uma doença inflamatória crônica multifatorial e causa a destruição progressiva da inserção dentária. Clinicamente, apresenta-se de duas formas, a primeira delas com a perda de inserção de um, dois ou mais sítios interproximais não adjacentes ou então pela perda de inserção igual e superior a 3mm na vestibular ou palatina/lingual em dois dentes sem que haja interferência de recessão gengival de origem traumática, cárie dentária na região cervical do dente, perda de inserção nos segundos molares associada a extração de um terceiro molar, lesão endoperiodontal, fratura radicular vertical. A periodontite pode ser classificada de acordo com seu estágio e grau. (Papapanou *et al.*, 2018; Steffens & Marcantonio, 2018; Tonetti *et al.*, 2018)

A classificação relacionada com o estágio está interligada com a severidade da doença. (Tabela 8). Esses estágios são definidos primeiramente pela perda de inserção clínica, e caso essa possibilidade não seja possível, utiliza-se a perda óssea radiográfica. (Papapanou *et al.*, 2018; Steffens & Marcantonio, 2018; Tonetti *et al.*, 2018)

A classificação relacionada com o grau está interligada com as evidências ou com os riscos que a doença apresenta de progressão e na saúde sistêmica (Tabela 9). Todo paciente que possui periodontite no início do tratamento deve ser diagnosticado como grau B. Esse grau B vai ser modificado mais tarde ao longo do tratamento para A ou C. Para ocorrer essa modificação é necessário obter evidência direta da progressão da doença, ou evidência indireta. A partir do momento que a graduação da periodontite se modifica pela evidência, o grau também pode ser modificado pelos fatores de risco, que são o tabagismo e a diabetes *mellitus*. (Papapanou *et al.*, 2018; Steffens & Marcantonio, 2018; Tonetti *et al.*, 2018)

Tabela 8: Estágios da Periodontite. (adaptado de Tonetti *et al.*, 2018)

ESTÁGIO DE PERIODONTITE		ESTÁGIO I	ESTÁGIO II	ESTÁGIO III	ESTÁGIO IV
SEVERIDADE	CAL ¹ INTERPROXIMAL	1-2 mm	3-4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	PERDA ÓSSEA RX	1/3 coronal (<15%)	1/3 coronal (15-30%)	Até 1/2 ou até 1/3 apical da raiz	Até 1/2 ou até 1/3 apical da raiz
	PERDA DENTÁRIA	Não existe perda dentária devido a periodontite		≤ 4 dentes perdidos devido a periodontite	≥ 5 dentes perdidos devido a periodontite
COMPLEXIDADE	LOCAL	- Máxima de PS ≤ 4 mm - Perda óssea predominantemente horizontal	- Máxima de PS ≤ 5 mm - Perda óssea predominantemente horizontal	Em adição ao estágio II de complexidade: - PS ≥ 6 mm - Perda óssea vertical V ≥ 3 mm - Defeitos de furca (II ou III) - Defeitos de crista moderados	Em adição ao estágio III de complexidade: - Disfunção mastigatória - Trauma oclusal 2° (mobilidade maior que ≥ 2) - Defeitos de crista severos - Colapso de mordida, má posição dentária, migração patológica - < 20 dentes remanescentes
EXTENSÃO E DESTRUIÇÃO		Para cada estágio, descrever a extensão como localizada (< 30% dos dentes envolvidos), generalizada ou padrão molar/ incisivo			

¹ CAL: perda de inserção clínica (Clinical Attachment Loss)

Tabela 9: Graus da Periodontite. (adaptado de Tonetti *et al.*, 2018)

Grau de periodontite			Grau A Taxa de progressão baixa	Grau B Taxa de progressão moderada	Grau C Taxa de progressão rápida
Critérios primários	Evidência direta de progressão	Informação longitudinal (perda óssea rx ou CAL)	Evidência de nenhuma perda em 5 anos	< 2 mm em 5 anos	≥ 2 mm em 5 anos
	Evidência indireta de progressão	% perda óssea/idade	< 0,25	0,25 a 1	>1
		Fenótipo do caso	Depósitos densos de biofilme com níveis baixos de destruição	Destruição proporcional com os depósitos de biofilme	Destruição excede o que seria expectável c/os depósitos de biofilme/padrões clínicos específicos sugestivos de períodos de rápida progressão e/ou doença de início precoce
Modificadores de Grau	Fatores de risco	Hábitos tabágicos	Não fumador	< 10 cigarros/ dia	> 10 cigarros/dia
		Diabetes	Normoglicêmico	HbA1c < 7% em diabéticos	HbA1c 7 % em diabéticos

2.3.2.3. Periodontite como manifestação de doença sistêmica

Nesta categoria a periodontite manifesta-se devido a algumas doenças sistêmicas. Essas patologias sistêmicas manifestam-se no periodonto e devem ser classificadas com base na doença. (Albandar *et al.*, 2018; Jepsen *et al.*, 2018)

Este tipo de periodontite está associado a desordens genéticas, desordens imunológicas, desordens metabólicas, desordens endócrinas, perturbações de imunodeficiência e alterações inflamatórias. (Albandar *et al.*, 2018; Jepsen *et al.*, 2018)

- **Desordens genéticas**

Polimorfismos de nucleótido único, alterações epigenéticas no genoma e interação gene-ambiente.

- **Doenças associadas com desordens imunológicas:**

Síndrome de Down, Síndrome da deficiência da adesão leucocitária, Síndrome de Papillon – Lefèvre, Síndrome de Haïm-Munk, Síndrome de Cohen, Doenças de imunodeficiência primária e Neutropenia severa.

- **Doenças que afetam a mucosa oral e o tecido gengival:**

Epidermólise bolhosa e Deficiência de plasminogénio

- **Doenças que afetam o tecido conjuntivo:**

Síndromes de Ehlers-Danlos, Angioedema e Lupus eritematoso sistêmico

- **Desordens metabólicas e endócrinas:**

Doença do armazenamento de glicogénio, doença de Gaucher, hipofosfatasia, raquitismo hipofosfatémico, síndrome de Hajdu- Cheney hipofosfatémico, síndrome de Hajdu- Cheney

- **Doenças de imunodeficiência adquirida:**

Neutropenia adquirida e infecção por VIH

- **Doenças inflamatórias:**

Epidermólise bolhosa adquirida e doença inflamatória do intestino

- **Outras desordens sistêmicas que influenciam a patogênese das doenças periodontais:**

Diabetes *mellitus*, obesidade, osteoporose, artrite, *stress* emocional, depressão, tabagismo e uso de medicações.

Dentro das desordens sistêmicas que influenciam a patogênese podemos encontrar o tabagismo e a Diabetes *mellitus*. Segundo a classificação Internacional de doenças, o tabagismo é considerado uma doença devido a sua relevância no contexto com a doença periodontal. Uma associação entre tabagismo e perda óssea alveolar foi relatada pela primeira vez no final da década de 1950. Podemos classificar o tabagismo como um indicador de risco independente da idade para a doença periodontal. Os estudos sugerem uma relação dose/efeito entre o número de cigarros fumados por dia e a probabilidade de desenvolver periodontite. (Albandar *et al.*, 2002; Dentino *et al.*, 2013; Preshaw *et al.*, 2004)

O ato de fumar prejudica a cicatrização de feridas após a raspagem e alisamento radicular, cirurgia periodontal e procedimentos de regeneração tecidual guiada. O tabagismo é um importante modificador de risco para maioria das doenças periodontais inflamatórias. (Albandar *et al.*, 2002; Dentino *et al.*, 2013; Preshaw *et al.*, 2004)

Em relação à diabetes, os indivíduos que possuem diabetes *mellitus* tipo 2 tem maior prevalência e gravidade de periodontite. Porém, atualmente foi demonstrado um aumento da prevalência de periodontite em crianças e adolescentes com diabetes tipo 1. Sabe-se que indivíduos sem controle glicêmico apresentam recorrência mais rápida de bolsas periodontais após o tratamento periodontal do que indivíduos que controlam corretamente a diabetes. (Emrich *et al.*, 1991; Tervonen' & Karjalainen', 1997)

Westfelt *et al.*, (1996) compararam os resultados do tratamento cirúrgico periodontal em indivíduos com diabetes tipo 1 e 2 bem controlados durante 5 anos e os resultados não mostraram diferença entre os dois grupos de tratamento, sugerindo que a diabetes bem controlada pode manter condições periodontais saudáveis. (Wáfel, Jonasson & Lindhe, 1996)

2.3.3. Grupo 3: Outras condições que afetam o Periodonto

Este grupo divide-se em 5 subgrupos: Manifestações Periodontais de Doenças e Condições Sistêmicas, Abscessos Periodontais e Lesões Endoperiodontais, Condições e Deformidades Mucogengivais, Forças Oclusais Traumáticas e por fim, Fatores Relacionados ao Dente e às Próteses. (Albandar *et al.*, 2018; G. Caton *et al.*, 2018; Jepsen *et al.*, 2018)

Dentro das manifestações periodontais e condições de doenças sistêmicas, o objetivo principal abordado é que muitas desordens sistêmicas podem resultar em perda dos tecidos periodontais independentes de periodontite. Isso é o caso das Neoplasias primárias e secundárias de tecidos periodontais e também de outras desordens como por exemplo: granulomas de células gigantes, esclerose sistêmica, histiocitose de células de Langerhans, doença de desaparecimento ósseo (Síndrome de Gorham-Stout) e granulomatose com poliangite. (Albandar *et al.*, 2018; G. Caton *et al.*, 2018; Jepsen *et al.*, 2018)

Em relação aos abscessos periodontais e lesões endoperiodontais esse subgrupo ainda pode ser dividido em dois subgrupos:

- 1- Abscessos Periodontais: acúmulo de pus localizado que resulta numa significativa destruição tecidual, que pode ou não vir acompanhado de dor, supuração à sondagem, aumento de mobilidade e bolsa periodontal profunda.

Clinicamente podemos nos deparar com o abscesso periodontal em pacientes com periodontite e que apresentam ou não uma bolsa periodontal preexistente, podendo manifestar-se como uma exacerbação aguda em pacientes que não tratam a periodontite, mas também após o tratamento não cirúrgico, cirúrgico ou medicamentoso. Este tipo de abscesso também se manifesta em pacientes sem periodontite e geralmente está relacionado com fatores exteriores como: impactação de alimentos ou objetivos de higiene oral, fatores ortodônticos, hábitos deletérios e com alterações anatômicas ou de crescimento.

- 2- Lesões endoperiodontais: podem se apresentar de forma aguda ou crônica quando ocorre a comunicação patológica entre os tecidos periodontais e pulpares. É característico clinicamente as bolsas periodontais serem profundas estendendo-se até o ápice radicular. Pode ou não vir acompanhado de perda óssea radiográfica

na região de furca ou apical, dor, exsudado purulento, fistula, alterações de cor e mobilidade dentária.

(G. Caton *et al.*, 2018; Herrera & Al, 2017; Papapanou *et al.*, 2018)

Podemos observar na tabela 10 que a lesão endoperiodontal pode ser classificada em 3 tipos.

Tabela 10: Classificação das lesões endoperiodontais. (adaptado de Steffens & Marcantonio, 2018)

LESÕES ENDOPERIODONTAIS			
Lesão endoperiodontal com dano radicular	- Fratura radicular - Perfuração do canal radicular ou do assoalho pulpar - Reabsorção radicular externa		
Lesão endoperiodontal em pacientes com periodontite	Grau 1 Bolsa periodontal estreita e profunda numa superfície radicular	Grau 2 Bolsa periodontal larga e profunda numa superfície radicular	Grau 3 Bolsas periodontais profundas em duas ou mais superfícies radiculares
Lesão endoperiodontal em pacientes sem periodontite	Grau 1 Bolsa periodontal estreita e profunda numa superfície radicular	Grau 2 Bolsa periodontal larga e profunda numa superfície radicular	Grau 3 Bolsas periodontais profundas em duas ou mais superfícies radiculares

A recessão gengival é a principal causa de condições e deformidades mucogengivais. A mesma é influenciada pelo fenótipo periodontal que é resultado do fenótipo gengival com a espessura do osso alveolar vestibular. Na ausência de recessões gengivais, o fenótipo gengival deve apresentar-se de forma fina ou por uma faixa estreita e se considerando que para manter a saúde periodontal qualquer espessura de mucosa queratinizada é considerada suficiente. (Cortellini & Bissada, 2018; G. Caton *et al.*, 2018; Jepsen *et al.*, 2018)

As recessões gengivais podem ser classificadas em:

- Recessões tipo 1 (RT1): não apresentam perda de inserção interproximal e a junção cimento-esmalte (JCE) não é detetável clinicamente na distal ou na mesial.

- Recessões tipo 2 (RT2): apresentam perda de inserção interproximal e a JCE é igual ou menor à perda de inserção vestibular.
- Recessões tipo 3 (RT3): apresentam perda de inserção interproximal e a JCE é maior que a perda de inserção vestibular.

Estes 3 tipos de recessões podem ser referenciados junto com a presença ou não de concavidades na superfície radicular (degraus) colocando um “+” ou “-”. A classe “+” representa a presença de degrau cervical $> 0,5$ mm e a classe “-” representa a ausência de degrau cervical $> 0,5$ mm. (Cortellini & Bissada, 2018; G. Caton *et al.*, 2018; Jepsen *et al.*, 2018)

As forças oclusais traumáticas definem-se em qualquer forma que venha a prejudicar os tecidos periodontais. Existem evidências que provam que as forças oclusais não causam recessões gengivais. Por outro lado, ainda não existe evidências que as forças oclusais causem a perda de inserção periodontal ou acelerem a progressão da periodontite. (Fan & Caton, 2018; G. Caton *et al.*, 2018; Jepsen *et al.*, 2018)

O trauma oclusal pode ser primário, secundário e devido a forças ortodônticas. O trauma oclusal primário é o dano de forças aplicadas em apenas 1 dente ou em vários dentes, mas num suporte periodontal normal e sem mobilidade. O trauma secundário resulta em mudanças teciduais em 1 ou em vários dentes com o suporte periodontal reduzido, que já apresentam uma certa mobilidade. E por fim, as forças ortodônticas, podem afetar negativamente o periodonto e resultar em reabsorção radicular, desordens pulpares, recessão gengival e perda de osso alveolar. O tratamento ortodôntico pode ser realizado num periodonto saudável onde haja um bom controlo de placa, não apresentando assim nenhum comprometimento. (Fan & Caton, 2018; G. Caton *et al.*, 2018; Jepsen *et al.*, 2018)

Existem fatores dentários e protéticos que levam a predisposição de doenças periodontais dependendo da suscetibilidade do indivíduo. Em relação as condições dentárias, essas abrangem sobre tudo a anatomia dentária, fraturas radiculares, reabsorção cervical, dilaceração cementária, proximidade radicular e erupção passiva alterada. Em relação às próteses dentárias, esses fatores estão relacionados com a acumulação de placa bacteriana, más condições de higiene, margens de restaurações mal-adaptadas e as reações de hipersensibilidade e toxicidade que alguns materiais odontológicos possuem. (Ercoli & Caton, 2018; G. Caton *et al.*, 2018; Jepsen *et al.*, 2018)

2.3.4. Condições e Doenças peri-implantares

A cada novo doente em implantologia, é obrigatório efectuar radiografias iniciais para avaliar as mudanças ao nível ósseo. A ausência de sinais de inflamação, sangramento, supuração, ausência de bolsas e ausência de perda óssea são características de saúde peri-implantar. (Berglundh *et al.*, 2018; G. Caton *et al.*, 2018)

A mucosite peri-implantar e a peri-implantite são doenças periodontais associadas ao biofilme. A Mucosite peri-implantar vem acompanhada de sangramento e supuração à sondagem delicada, podendo apresentar ou não aumento da profundidade de sondagem. A peri-implantite possui uma evolução mais rápida que a periodontite e vem acompanhada de sangramento e/ou supuração à sondagem delicada, aumento da profundidade de sondagem e perda óssea. (Berglundh *et al.*, 2018; G. Caton *et al.*, 2018)

Os defeitos nos tecidos peri-implantares estão associados às condições clínicas antes, durante e após a instalação de implantes. Isso depende de alguns fatores ao qual o indivíduo está exposto na sua rotina e saúde. Pode ocorrer uma diminuição do processo alveolar ao longo do tempo devido a inúmeros acontecimentos. O mau posicionamento do implante também pode contribuir para uma recessão da mucosa peri-implantar, assim como a ausência de osso vestibular, tecido mole fino, trauma cirúrgico e ausência de osso vestibular. (Berglundh *et al.*, 2018; G. Caton *et al.*, 2018; Hämmerle & Tarnow, 2018)

3. O ácido hialurónico na periodontologia

3.1. A molécula de ácido hialurónico na periodontologia

O AH é uma molécula primordial nos tecidos periodontais, gengiva, ligamento periodontal, osso alveolar e cimento. Possuindo diversas propriedades e funções que se mostram vantajosas para o tratamento periodontal devido às suas propriedades físico-químicas e biológicas. O AH contribui muito no tratamento e cicatrização de feridas e inflamações, destacando-se devido seus efeitos anti-inflamatório, anti-edematoso e anti-bacteriano tornando-se muito benéfico no tratamento de gengivite e periodontite. (Casale *et al.*, 2016; Dahiya & Kamal, 2013)

O AH estimula a formação de citocinas pré-inflamatórias por cementoblastos, osteoblastos, queratinócitos e fibroblastos, que resultam numa resposta inflamatória e na estimulação de células endoteliais. O AH também previne a colonização de patógenos

periodontais, influenciando diretamente a proliferação microbiana. O AH ainda protege as proteínas da matriz extracelular das serinoproteinases que derivam das células inflamatórias. (Dahiya & Kamal, 2013)

Na terapia regenerativa a redução da carga bacteriana proporciona um melhor resultado clínico. O AH apresenta um maior efeito bacteriostático principalmente com as seguintes bactérias: *Staphylococcus aureus*, estirpes de *Prevotella* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Estas bactérias são frequentemente encontradas em lesões gengivais e feridas periodontais. A aplicação de esponjas, géis ou membranas de AH durante uma cirurgia periodontal diminui o risco de infecções e favorece a regeneração tecidual. (Corte Sánchez *et al.*, 2017; Dahiya & Kamal, 2013)

A propriedade viscoelástica do AH ajuda em procedimentos regenerativos periodontais proporcionando proteção e evitando a penetração de bactérias e vírus. (Casale *et al.*, 2016; Dahiya & Kamal, 2013)

Uma sequência de eventos biológicos contribuem para a cicatrização de uma ferida periodontal. Esses eventos são monitorizados rigidamente e acontecem repetidamente na mesma ordem: inflamação, formação de tecido de granulação, formação do epitélio e remodelação. (Casale *et al.*, 2016; Dahiya & Kamal, 2013)

A cicatrização é uma resposta organizada que envolve diversos fatores celulares (mastócitos, células endoteliais, queratinócitos, linfócitos, fibroblastos, monócitos, macrófagos), moleculares (moléculas da matriz extracelular, ácido hialurônico, glicoproteoglicanos, fibronectina) e mediadores solúveis (leptina, fatores opióides, oxigénio, hormonas, fatores de crescimento, interleucinas). O AH tem a capacidade de facilitar essa cicatrização dependendo do seu peso molecular, localização no tecido e das células com que provavelmente irá interagir. (Dicker *et al.*, 2014; Gall, 2010)

Nos primeiros momentos da cicatrização o AH é libertado e encontrado na forma solúvel na matriz extracelular, favorecendo a migração celular. Os fibroblastos estimulam a liberação de AH através da produção de citocinas pró-inflamatórias que estimulam as células endoteliais. Essas células endoteliais localizam-se na superfície interna dos vasos sanguíneos e trabalham regulando essa interface entre a parede do vaso e o sangue, podendo também regular o tônus muscular da parede vascular e a coagulação do sangue. Na região inflamatória, o AH apresenta-se em finas estruturas que podem ser comparadas

a lâminas ou cabos, que se entrelaçam nas superfícies celulares, desempenhando assim as interações necessárias. (Dicker *et al.*, 2014; Gall, 2010)

A angiogénese está fortemente relacionada com a cicatrização, e são as células endoteliais que produzem os fatores pró-angiogénicos a partir do momento em que uma lesão ou inflamação é reconhecida. Os oligômeros de AH, junto com o receptor RHAMM, provocam alterações no citoesqueleto das células endoteliais o que ocasiona a migração celular e estimulação da produção de metaloproteinases, o que resulta num crescimento vascular no local. O AH sofre um grande aumento ao nível da margem da ferida na fase proliferativa, sendo que a revascularização envolve tanto a angiogénese (brotamento de novos vasos a partir de células endoteliais diferenciadas de um vaso pré-existente), como a vasculogénese (formação de novos vasos sanguíneos em local onde não há vasos). (Dicker *et al.*, 2014; Gall, 2010; Yoshida, 2005)

Na fase de remodelação, o AH de baixo peso molecular desaparece e um AH de alto peso molecular volta a ser produzido. Esse AH de alto peso molecular possui propriedades antiangiogénicas e inibe a proliferação celular e a migração de células endoteliais, finalizando a remodelação e a cicatrização da ferida. (Dicker *et al.*, 2014; Gall, 2010)

Portanto, devido às características que o AH apresenta na cicatrização de uma maneira geral, e sabendo que a cicatrização dos tecidos não mineralizados e mineralizados possui princípios biológicos semelhantes, o AH pode até apresentar funções comparáveis tanto na cicatrização de tecidos moles, quanto na cicatrização de tecidos duros. (Casale *et al.*, 2016)

Na tabela 11 podemos observar o papel do ácido hialurónico durante a cicatrização de feridas na fase inflamatória e na fase de granulação e re-epitelização.

Tabela 11: O papel do ácido hialurónico na cicatrização de feridas periodontais. (adaptado de Dahiya & Kamal, 2013)

FASE INFLAMATÓRIA	FASE DE GRANULAÇÃO E RE-EPITELIZAÇÃO
▪ Interação com o coágulo de fibrina ▪ Migração e aderência de neutrófilos para o local inflamado ▪ Fagocitose de patógenos ▪ Prevenção de proliferação de patógenos ▪ Indução da produção de citocinas pro-inflamatórias	▪ Promove a proliferação celular ▪ Migração de células da matriz ▪ Promove angiogénese ▪ Estabilização e organização do tecido de granulação ▪ Re-estabilização do epitélio

3.2. Aplicações clínicas do ácido hialurónico na periodontologia

3.2.1. Gingivite

A alteração patológica mais frequente na cavidade oral é a inflamação da gengiva e do periodonto. A gengivite nem sempre evolui para periodontite, mas sabe-se que a periodontite sempre é precedida pela gengivite. Controlar uma gengivite é a melhor estratégia para prevenir a periodontite. (Jenkins & Papapanou, 2001; Pistorius *et al.*, 2005; Robinson, 1995)

Uma gengiva saudável clinicamente é caracterizada por um equilíbrio entre as bactérias da placa bacteriana e as respostas imunológicas dos tecidos envolvidos. Alguns microrganismos orais são capazes de alterar a estrutura desses tecidos, tornando a barreira gengival mais permeável e facilitando a passagem de bactérias. Além disso, várias enzimas são capazes de romper as estruturas teciduais saudáveis. Alguns metabolitos bacterianos, como por exemplo os lipopolissacarídeos, a amónia, o sulfeto de hidrogénio ou ácidos gordos, são frequentemente ativos no processo de destruição dos tecidos. O mecanismo de reação imunológica mais importante, é a libertação de interleucina 1 e libertação de prostaglandina E2. Esse equilíbrio dinâmico resulta clinicamente em regiões de vermelhidão, edema e inchaço gengival. Distúrbios sistémicos ou metabólicos como o tabagismo intenso e medicação de longo prazo são fatores de risco potenciais, tanto para

o desenvolvimento quanto para a gravidade da gengivite. (Darveau *et al.*, 1997; Kinane, 2001; Page *et al.*, 1997; Pistorius *et al.*, 2005)

O método mais eficaz para prevenção da inflamação gengival é a remoção mecânica do biofilme oral. A melhoria clínica da gengivite está diretamente relacionada com a remoção profissional do biofilme oral e com a manutenção adequada da higiene oral. (Feres *et al.*, 2001; Gründemann *et al.*, 2000; Igić *et al.*, 2011; Rams *et al.*, 1996)

Além da terapia básica no tratamento da gengivite, a aplicação do AH tem demonstrado efeitos positivos. O AH apresenta efeito anti-inflamatório por inativar as enzimas que facilitam a penetração de bactérias, tem um efeito anti-infecioso equilibrando a permeabilidade celular e reduzindo o aumento da permeabilidade dos capilares, impedindo assim a penetração de bactérias nos tecidos mais profundos, e possui também um efeito anti-edematoso pronunciado devido a sua alta capacidade de ligação à água. (Igić *et al.*, 2011; Jentsch *et al.*, 2003; Oksala *et al.*, 1995)

Jentsch *et al.* (2003) relataram que após realizar um estudo sobre o efeito do gel de AH (GENGIGEL[®]) no tratamento da gengivite induzida por placa, devido aos seus efeitos anti-edematoso e anti-inflamatório, a sua utilização pode ter efeitos benéficos. Foi observada a redução dos marcadores clínicos como a lisozima e peroxidase, permitindo deste modo aos autores concluírem que o AH reduz a inflamação rapidamente.

Pistorius *et al.* (2005) testou a eficácia da aplicação tópica de AH no tratamento da gengivite. Um total de 60 pacientes em ambulatório (30 homens e 30 mulheres; faixa etária: $32,3 \pm 10,6$ anos) foi incluído no estudo de maneira voluntária. Pacientes fumadores, paciente com doença sistêmica, grávidas, ou pacientes que fizeram uso de medicamentos nas últimas 6 semanas, foram excluídos do estudo. Todos os pacientes apresentavam sinais clínicos de gengivite (vermelhidão, sangramento à sondagem e fluxos elevados de fluido crevicular), e foi excluído qualquer possibilidade de periodontite. O estudo foi dividido em dois grupos: grupo AH (20 homens e 20 mulheres) e grupo controlo (10 homens e 10 mulheres). Os pacientes foram instruídos a não alterarem a higienização bucal durante o período do estudo (7 dias) e a utilizarem o produto (GENGIGEL[®]) 5 vezes ao dia. Durante esses 7 dias, os dois grupos passaram por 3 medições de valores do índice de placa proximal, índice de sangramento do sulco, índice de sangramento da papila e fluido crevicular.

Após os 7 dias, a gengiva do grupo AH foi caracterizada por uma melhoria de 30% para o índice de sangramento do sulco, e melhorias distintas e contínuas foram registadas para o índice de sangramento da papila e do fluido crevicular. O grupo controlo não apresentou nenhum sinal clínico de melhoria. Sendo assim os autores desse estudo concluíram que a aplicação tópica de AH leva a uma melhoria significativa dos parâmetros inflamatórios na gengivite, sendo uma ferramenta potencialmente útil como adjuvante no tratamento da gengivite. Porém são necessárias mais investigações clínicas para determinar o sucesso a longo prazo desse método. (Pistorius *et al.*, 2005.)

Sapna & Vandana, (2011) concluíram que o gel de ácido hialurónico 0,2% (GENGIGEL[®]) como agente tópico ou através de aplicação intrasulcular é eficaz no tratamento da gengivite, juntamente com a destartarização. Este estudo foi o primeiro a avaliar a eficácia da aplicação intrasulcular de AH no tratamento de gengivite induzida por placa e os autores recomendam fortemente a utilização clínica do gel de AH de forma regular na terapia periodontal, levando em consideração as ações multipotencias do ácido hialurónico. Sendo também necessários mais ensaios randomizados e controlados para construir evidências e para apoiar o uso de gel de ácido hialurónico.

Podemos também citar o estudo de Igić *et al.*, (2011) que teve como foco determinar a eficácia do AH no tratamento da gengivite crónica em crianças. Participaram nesse trabalho 130 crianças com idades compreendidas entre os 13 e os 17 anos e de ambos os sexos. O estudo foi dividido em 3 grupos: grupo I composto por 50 crianças com gengivite e foi aplicada a terapia básica; grupo II composto por 50 crianças com gengivite, em que, após a terapia básica foi aplicada a terapia com AH em gel durante uma semana; e grupo III composto por 30 crianças com a gengiva saudável para o controlo. Os autores concluíram que os índices utilizados indicaram melhoria significativa da condição da gengiva e redução significativa do processo inflamatório em ambos os grupos de indivíduos com gengivite. A terapia com AH contribuiu significativamente para o sucesso do tratamento devido ao seu efeito anti-inflamatório, anti-edematoso e regenerativo, o que foi confirmado através de uma análise citomorfométrica.

Lopez *et al.*, (2017) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a eficácia do AH nebulizado no tratamento da gengivite. Foram selecionados 5 pacientes com gengivite, e o estudo durou 15 dias. Os pacientes foram submetidos a um tratamento que

incluiu destartarização em todos os quadrantes e a utilização do AH nebulizado via *spray* (IBSA), apenas para um lado imediatamente após o tratamento. Em seguida os pacientes foram instruídos a continuarem a utilização do *spray* durante 15 dias no mesmo lado. Os resultados obtidos foram positivos, mostrando uma melhora maior no lado tratado com o AH. Os autores concluíram que o ensaio clínico obteve resultados muito promissores no que diz respeito aos benefícios do AH como adjuvante no tratamento padrão da gengivite, a capacidade que o AH possui de promover a angiogénese provavelmente contribuiu para uma melhoria geral na higiene bucal do paciente. Porém são necessários mais estudos, com uma amostra maior de pacientes para confirmar os resultados obtidos.

3.2.2. Periodontite

A periodontite é uma condição inflamatória do periodonto, que induz uma resposta imune e resulta na perda dos tecidos de suporte dos dentes e que pode afetar a saúde geral, sendo uma das maiores causa de extração dentária. A etiologia primária dessa doença é a placa bacteriana na superfície do dente e que causa a gengivite, evoluindo em seguida para a periodontite, não sendo causada apenas por um único microrganismo, mas por um grande número de bactérias que residem no sulco gengival como placa bacteriana. (Al-Shammari *et al.*, 2018; Haffajee & Socransky, 1994)

A base do tratamento periodontal é a terapia mecânica não cirúrgica, no entanto os fatores anatómicos e o aumento da profundidade da bolsa limitam a eficácia da raspagem e do alisamento radicular comprometendo os resultados do tratamento. (Gontiya & Galgali, 2012; Moseley *et al.*, 2002)

O AH tem potencial para aumentar os resultados da terapia periodontal por ser um componente indispensável da gengiva intacta e saudável e do tecido da mucosa oral, e pelas suas propriedades, que o tornam um molécula potencialmente ideal para auxiliar na cicatrização de feridas, induzindo a formação de tecido de granulação, inibindo a inflamação e promovendo a renovação epitelial. (Gontiya & Galgali, 2012; Moseley *et al.*, 2002)

Xu *et al.*, (2004), realizaram um estudo para avaliar os efeitos clínicos e microbiológicos do uso subgengival local de AH como adjuvante ao tratamento não cirúrgico em pacientes com periodontite crônica. 1ml de gel de AH a 0,2% foi administrado subgengivalmente durante todo o estudo uma vez por semana. Os resultados

demonstraram que nenhum efeito clínico foi encontrado e nenhuma diferença foi observada em relação aos microrganismos testados.

Johannsen *et al.* (2009) observaram que a utilização do AH em conjunto com a raspagem e alisamento radicular pode ter efeito benéfico no tratamento de periodontite crónica. Durante o trabalho que durou 9 meses, foram selecionados 12 pacientes com periodontite crónica, com idades entre 42-63 anos, com 5 sítios interproximais com profundidade de sondagem > 5mm, sendo utilizado o método de boca dividida (*split mouth*) e com grupo controlo e grupo teste. O gel de AH foi administrado subgingivalmente uma semana após a terapia inicial de suporte periodontal no grupo teste. Os grupos foram avaliados 3 vezes após o início do tratamento, utilizando os critérios de sangramento à sondagem, índice de placa e nível de inserção clínica. Os resultados desse estudo demonstraram uma redução significativa no sangramento e na profundidade de sondagem.

Num estudo realizado por Gontiya & Galgali, (2012), foram selecionados 26 pacientes com faixa etária compreendida entre os 25 e os 55 anos e com periodontite crónica. Os critérios de inclusão foram profundidade de sondagem > que 5mm e os de exclusão foram problemas de saúde sistémica. Os parâmetros clínicos como índice de placa, índice de sangramento, profundidade da sondagem e nível relativo de inserção foram registados no dia 0 e em seguida na 4^o, 6^o e 12^o semana. Os locais experimentais receberam 1ml de 0,2% de AH (GENGIGEL[®]), subgingivalmente, até a profundidade da bolsa. Os autores concluíram que os resultados mostraram alterações estatisticamente significativas em todos os parâmetros clínicos utilizados e em todos os intervalos de tempo, porém nenhum benefício adicional foi encontrado nos parâmetros periodontais.

Fawzy El-Sayed *et al.*, (2012), avaliaram os efeitos adjuvantes da aplicação de gel de AH a 0,8% em conjunto com a cirurgia periodontal. Os sítios a serem tratados com cirurgia (retalho de *Widman* modificado) foram selecionados 8 semanas após a terapia periodontal não cirúrgica através de uma reavaliação dos pacientes. Foram realizados atendimentos semanalmente durante o primeiro mês e depois em intervalos de 3 e 6 meses. Os resultados demonstraram que houve um maior ganho de inserção periodontal e redução das recessões gengivais nos primeiros 6 meses no grupo onde foi utilizado o gel de AH em comparação com o grupo controlo onde foi utilizado o gel placebo.

Bertl *et al.*, (2015), através de um estudo sistemático, avaliaram a aplicação do AH em monoterapia ou como adjuvante à terapia periodontal não cirúrgica e cirúrgica. Foram selecionados para a revisão, 2 estudos pré-clínicos *in vivo* (animais/humanos) sobre a utilização do AH no tratamento cirúrgico; 10 ensaios clínicos sobre a utilização do AH no tratamento periodontal não cirúrgico, e 3 estudos avaliaram o efeito do tratamento com AH na terapia periodontal cirúrgica. Os resultados mostraram que a maioria dos estudos incluídos concluiu um efeito positivo, embora moderado, em favor da aplicação de AH como adjuvante nos tratamentos periodontais. Concluíram assim que o AH pode ajudar no início, no desenvolvimento e também na cicatrização de feridas devido às suas capacidades antimicrobiana, anti-inflamatória, pró-angiogénica e osteoindutiva.

Lopez, Lauritano, *et al.*, (2017) investigaram através de um estudo, como o AH nebulizado pode ser usado como tratamento de suporte e no manejo da periodontite crónica em adultos. O estudo incluiu 5 pacientes que apresentavam periodontite crónica, profundidade de sondagem entre 4 e 7 mm, sangramento à sondagem ou sangramento espontâneo. Os parâmetros utilizados foram o índice de tártaro, o índice de placa, profundidade da bolsa e sangramento do local de sondagem. O tratamento incluiu destartarização e alisamento radicular em todos os quadrantes e administração do AH nebulizado via *spray* apenas de um lado imediatamente após o tratamento e foram realizadas duas aplicações por dia, durante os 15 dias, administradas pelos próprios pacientes. Os autores concluíram que o efeito mais significativo do uso de AH para complementar o tratamento padrão da periodontite está relacionado principalmente com a sua capacidade de reduzir o sangramento pós-tratamento, porém os resultados obtidos não podem demonstrar que a introdução do AH em conjunto com o tratamento convencional trouxe melhoria, pois trata-se apenas de 5 pacientes o que não torna o estudo suficientemente relevante estatisticamente.

Al-Shammari *et al.*, (2018) observaram que a aplicação local de 0,8% de AH em gel em conjunto com o tratamento de destartarização e alisamento radicular tem um efeito positivo na saúde periodontal de pacientes com periodontite crónica moderada a grave, após 12 semanas, sendo recomendada para o uso adjuvante ao tratamento convencional.

Uma revisão sistemática, incluindo meta-análise, realizada por Eliezer *et al.*, (2019), com o objetivo de avaliar o potencial benéfico adicional da aplicação tópica de

AH como coadjuvante da terapia periodontal cirúrgica e não cirúrgica, teve 13 artigos incluídos, sendo 11 desses relacionados com a terapia periodontal não cirúrgica. Os resultados demonstraram que existe uma heterogeneidade entre os estudos referentes a terapia não cirúrgica, por utilizarem diferentes protocolos de tratamento, diferentes quantidades de produto, diferentes quantidades de pacientes e números de aplicações. Em relação à utilização do AH como adjuvante ao tratamento cirúrgico, os resultados demonstraram que ambos os estudos mostraram melhorias clínicas estatisticamente significativas, sugerindo assim que o AH tem um efeito benéfico adicional na cirurgia periodontal. Todos os estudos selecionados para a revisão utilizaram AH de alto peso molecular com concentração de 0,2% a 0,8%.

Num estudo mais recente de Olszewska-Czyz *et al.*, (2021), foi avaliado o impacto do gel à base de ácido hialurônico como agente de libertação local na terapia da periodontite moderada localizada. Uma formulação específica, comercialmente disponível, projetada e registada para aplicação odontológica profissional, composta por 16mg/ml de AH reticulado e 2mg/ml de AH não reticulado, foi utilizada como terapia adjuvante à terapia periodontal não cirúrgica e os parâmetros utilizados foram reavaliados após 3 meses. Verificou-se que a utilização do AH trouxe uma ligeira melhoria clínica em relação à redução da inflamação, diminuição do sangramento à sondagem e ganho de inserção. No entanto, não houve efeito na redução da profundidade de sondagem.

3.2.3. Regeneração óssea em defeitos ósseos periodontais

O objetivo final da terapia periodontal é a regeneração das estruturas periodontais perdidas. Diferentes procedimentos regenerativos são implementados para regenerar a inserção periodontal. Além da morfologia do defeito ósseo, a previsibilidade da regeneração periodontal depende de vários fatores que estão relacionados com os procedimentos cirúrgicos, experiência profissional e colaboração do paciente. Muitas abordagens vêm sendo utilizadas para a regeneração periodontal: membranas de colagénio, autoenxertos, aloenxertos, xenoenxertos, agentes biológicos, plaquetas e fatores de crescimento. No entanto, as mudanças no paradigma periodontal trazem a necessidade de pesquisas sobre novos biomateriais que potencializem e acelerem a regeneração dos tecidos. Poucos ensaios clínicos foram realizados sobre o efeito do AH em defeitos intraósseos, apesar de apresentar muitas propriedades benéficas. (de Leonardis & Paolantonio, 2013; Mamajiwala *et al.*, 2021)

Embora o AH seja mais defendido na medicina dentária para aplicação tópica, alguns estudos demonstram que o mesmo pode ser um biomaterial que auxilia a regeneração tecidual. Um estudo realizado por Ballini *et al.*, (2009), demonstrou que o AH de baixo peso molecular possui um efeito osteoindutivo no tratamento de defeitos intraósseos. No estudo foi utilizada uma matriz de AH (HYALOSS®) à temperatura ambiente em forma de gel biodegradável e biocompatível que pode ser adaptada na consistência desejada. Essa matriz foi utilizada como adjuvante com o osso autólogo em procedimentos de enxerto, tendo a dupla função de facilitar a aplicação do enxerto ósseo no local do defeito e criando um ambiente rico em conteúdo de AH. Após 24 meses o estudo concluiu e observou, através da avaliação radiográfica, o preenchimento do defeito ósseo e que todas as propriedades do AH o tornam útil na terapia regenerativa.

Vanden Bogaerde, (2009) realizou um estudo com 19 defeitos intraósseos para investigar a eficácia clínica do AH no tratamento de defeitos periodontais. A matriz de AH (HYALOSS®) foi colocada diretamente em contato com o coágulo para preencher o defeito; esse material em contato com os fluidos torna-se um gel que preenche o espaço. Após 12 meses, o autor concluiu que a aplicação do AH parece ser um método promissor, induzindo uma redução significativa da profundidade de sondagem e promovendo ganho de inserção clínica.

Num estudo recente de Mamajiwala *et al.*, (2021), sentiu-se a necessidade de avaliar a eficácia do AH em defeitos intraósseos periodontais ao longo de 12 meses. Foram selecionados 40 defeitos intraósseos, que em seguida foram divididos igualmente pelo grupo teste (cirurgia periodontal com retalho aberto + gel de AH 0,8%) e pelo grupo controlo (cirurgia periodontal com retalho aberto + placebo). Os resultados demonstraram que o gel de AH foi biocompatível e bem tolerado pelos pacientes, e que dentro das limitações encontradas o grupo teste demonstrou melhores resultados clínicos e radiográficos quando comparado com o grupo placebo.

O AH acelera a regeneração óssea por meio de quimiotaxia, proliferação e diferenciação sucessiva de células mesenquimais, compartilhando características de indução óssea com substâncias osteogénicas. Num estudo realizado por Pirnazar *et al.*, (1999), o AH na faixa de peso molecular de 1300 kD pode ser benéfico para minimizar a contaminação bacteriana de feridas cirúrgicas quando usado em cirurgia de regeneração tecidual guiada.

Embora existam estudos que demonstrem um efeito positivo do AH na terapia regenerativa, Bertl *et al.*, (2015), afirmam que não é certo se o AH, como adjuvante de tratamento periodontal cirúrgico no tratamento defeitos intraósseos, pode resultar em aumento de inserção clínica quando comparado com os tratamentos onde apenas são realizados os procedimentos cirúrgicos.

3.2.4. Implantologia oral

A implantologia oral é um ramo da medicina dentária que tem feito inúmeros avanços nos últimos anos, durante o crescimento dos processos clínicos, tecnológicos e de produtos. A interação contínua entre a pesquisa de implantes e prótese levou à inclusão de componentes cada vez mais versáteis e valiosos no mercado de trabalho atual. Esses componentes são considerados valiosos pois podem auxiliar de maneira mais moderna as etapas dos tratamentos e contribuem no sucesso estético da reabilitação oral. (Cervino *et al.*, 2021; Urist, 1965)

Recentemente, a literatura tem-se focado na superfície do implante dentário, avaliando o AH como implementação na superfície do implante de titânio, devido as suas características de osteocondutividade e interação positiva com as células progenitoras responsáveis pela formação de osso e, consequentemente, responsáveis pela estabilidade óssea secundária. (Cervino *et al.*, 2019, 2021; Traini *et al.*, 2005)

O AH usado como revestimento, atua na migração, adesão, proliferação e diferenciação de precursores celulares em implantes de titânio melhorando a conexão entre o implante e o osso. Porém novos estudos devem ser realizados em animais e humanos para avaliar a carga funcional dos implantes com adição do AH para confirmarem a ideia da utilização clínica. (Cervino *et al.*, 2021; Fiorillo & Romano, 2020)

A patologia peri-implantar consiste numa infecção crônica dos tecidos de suporte do implante, resultando em perda rápida de osso associada a sangramento e supuração. O tratamento desta patologia pode ser realizado através de duas intervenções distintas: abordagens cirúrgicas ou não cirúrgicas. O sucesso do tratamento da peri-implantite de maneira não cirúrgica vem sendo abordada recentemente, sendo mais confortável para o paciente. (De & Nobre, 2009; Karring *et al.*, 2005; Schwarz *et al.*, 2004)

de Araújo Nobre *et al.*, (2007), durante um estudo, descobriu que o AH e a chlorohexidina produzem bons resultados na manutenção do complexo peri-implantar

saudável em implantes de protocolo imediato para reabilitações completas na mandíbula edêntula. Os autores sugeriram que pode ser vantajoso administrar ácido hialurônico nos primeiros dois meses pós cirúrgicos e que a chlorohexidina deve ser utilizada entre 2 e 6 meses no pós-cirúrgico, pois este prazo representa um período de manutenção exclusivo.

Num estudo de De & Nobre, (2009) , foi comparada a eficácia de um protocolo de irrigação de bolsas peri-implantares com AH (0,8%) e chlorohexidina (0,2%) utilizando parâmetros clínicos incluídos nos critérios de sucesso em implantes. Os autores concluíram que o uso da terapia não cirúrgica para o tratamento da patologia peri-implantar é possível e com resultados a curto prazo. No entanto o uso de AH não produziu resultados bem-sucedidos no tratamento de bolsas com mais de 5 mm, enquanto a chlorohexidina produziu resultados confiáveis em bolsas até 6 mm.

Lopez, Lauritano, Papalia, *et al.*, (2017), realizaram um estudo para avaliar a eficácia do ácido hialurônico nebulizado no tratamento da peri-implantite. O estudo envolveu a seleção de 5 pacientes que possuíam pelo menos um implante e que apresentavam peri-implantite com profundidade de sondagem entre 4 e 7 mm. Os pacientes foram submetidos ao tratamento que incluiu destartarização e alisamento radicular em todos os quadrantes e administração do AH, nebulizado via *spray*, em apenas um lado, direito ou esquerdo imediatamente após o tratamento. Os pacientes receberam uma quantidade de produto suficiente para realizar duas autoaplicações por dia durante 15 dias. Como já referido anteriormente, os resultados do estudo não são estatisticamente relevantes pois dizem respeito a apenas 5 pacientes, e os autores concluíram que não houve uma melhoria da saúde peri-implantar com a formulação de AH utilizada.

Mais recentemente, Sánchez-Fernández *et al.*, (2021) sugeriram que o gel HMW-HA 0,8% (AH reticulado, 6×10^6 Da e 7×10^6 Da, Ricerfarma srl) aplicado na bolsa peri-implantar e ao redor do implante, seguido pela aplicação do mesmo gel na concentração de 0,2% em casa pelo paciente, 3 vezes ao dia por 45 dias poderia demonstrar eficácia no tratamento. Os resultados do estudo demonstraram que houve redução da inflamação ao nível do fluido crevicular e diminuição da citocina pró inflamatória IL-1 β . Sendo o primeiro estudo a indicar que o AH pode ser uma opção eficaz, juntamente com a terapia periodontal básica a controlar a progressão da peri-implantite.

3.2.5. Papila interdentária

Anatomicamente a papila interdentária é um tecido paraqueratinizado ou não queratinizado entre dois dentes vizinhos, anteriormente tem formato de pirâmide, e posteriormente de uma tenda, sendo que as bases vestibulares e linguais são altas e a porção central concava. A perda da papila interdentária, pode acarretar a falta de harmonia estética, alterações fonéticas e impactação alimentar. Essa ausência de papila ocorre devido a vários fatores (doença periodontal, movimentação ortodôntica, angulação radicular, ausência de ponto de contacto, envelhecimento), estando presente quase sempre, quando a distância entre a crista óssea alveolar e o ponto de contato é maior que 6 mm. (Alhabashneh *et al.*, 2021; Ficho *et al.*, 2021; Sacramento *et al.*, 2019)

O tratamento da ausência das papilas interdentárias é um desafio na medicina dentária e pode ser realizado por métodos cirúrgicos, porém essa opção além de invasiva, nem sempre apresenta resultados satisfatórios, devido a higiene oral e o difícil acesso de suprimento sanguíneo. Sendo assim, abordagens não cirúrgicas vem sendo propostas para esse tratamento, e a injeção de AH vem sendo estudada como uma solução plausível. (Alhabashneh *et al.*, 2021; Sacramento *et al.*, 2019)

O AH é de extrema importância no equilíbrio tecidual e na função anti-inflamatória, quando injetado provoca aumento do volume tecidual, contorna e preenche o defeito, sendo um elemento excelente para a reconstrução das papilas interdentárias. Estudos recentes sugerem o uso desse biomaterial e demonstram resultados eficientes. (Alhabashneh *et al.*, 2021; Sacramento *et al.*, 2019)

Num estudo realizado por Becker *et al.*, (2010) o objetivo foi de avaliar o sucesso da injeção de AH no tratamento da reconstrução das papilas interdentárias. Os autores concluíram que dos 11 sítios tratados, 8 deles obtiveram uma melhora de 88 a 97 % das papilas e que nos outros 3 sítios essa melhora foi completa.

Num estudo de Mansouri *et al.*, (2013) foi analisado durante 6 meses através de fotografias iniciais e finais num *software*, se o AH 0,2 % é eficaz no tratamento da deficiência da papila interdentária. O AH foi aplicado 3 vezes durante o tratamento, sendo a primeira aplicação no início, a segunda após 3 semanas e a terceira após 3 meses. Os resultados demonstraram que após 3 meses, 10% dos pacientes apresentaram 50% da papila reconstruída, e após 6 meses, 43% dos pacientes apresentavam 50% da papila reconstruída.

Mais recentemente, os autores Ni *et al.*, (2019) realizaram um estudo para avaliar a eficácia a longo prazo da reconstrução da papila interdentária com a aplicação de gel de ácido hialurónico. Foram incluídos 8 pacientes do sexo feminino e o estudo durou 12 meses. A aplicação do gel de AH (Qi Sheng Biological Agent, Shanguai, China – 16mg/ml) foi realizada com 3 e 6 semanas após a injeção inicial. Os autores concluíram que pacientes com o biótipo gengival mais espesso apresentaram melhor resposta ao tratamento tanto no aumento da altura da papila gengival, quanto na diminuição da área do triângulo preto.

Alhabashneh *et al.*, (2021) avaliaram a eficácia do AH na perda da papila interdentária na zona estética em 21 pacientes. Foi injetado 0,2 ml de gel de AH (HYADENT BG) em cada local e o procedimento foi repetido após 21 dias. Em 3 semanas, os resultados já eram analisados estatisticamente, sendo que houve uma redução de 8% nos triângulos pretos, após 3 meses os autores concluíram que houve uma redução de 39% do triângulo preto. Sendo assim, os resultados mostram que houve melhoria e que o AH pode ocasionar resultados promissores.

4. Disponibilidade de produtos

Infelizmente, existem muito poucos produtos à base de ácido hialurónico que tenham sido registados e testados em ensaios clínicos randomizados para aplicações em terapia periodontal não cirúrgica e cirúrgica. Além disso, existem algumas investigações que não informam o produto exato utilizado, impossibilitando a determinação do tipo e peso molecular do ácido hialurónico. (Olszewska-Czyz *et al.*, 2021)

Os produtos à base de AH podem ser extraídos de diversas fontes e possuir diferentes pesos moleculares, na maioria das vezes não possuem sabor, odor ou cor, sendo de fácil aplicação e não aderindo aos dentes. Em periodontologia os que mais se destacam são o GENGIGEL® (Ricerfarma, Milan, Italy) e o HYALOSS® (Meta G.C.M, Reggio Emilia, Italy), sendo que este último não se encontra disponível para venda em Portugal, mas é de fácil acesso em países como Espanha e Itália. (Bertl *et al.*, 2015; Gontiya & Galgali, 2012)

O GENGIGEL®, está disponível em diferentes apresentações para auxiliar na eficácia do tratamento e na adesão do paciente a longo prazo, contendo AH de alto peso molecular. Em periodontologia é mais utilizado em gel na concentração de 0,2% ou de

0,8%. A matriz de HYALOSS® é fabricada em forma sólida e quando hidratada transforma-se num gel, sendo de fácil utilização pelo operador, que pode adaptar o material na consistência desejada para o tratamento. Em periodontologia é mais utilizada numa concentração que varia de 20 a 60 mg/ml sendo um produto composto inteiramente por um éster do ácido hialurónico com álcool benzílico. (Kedige *et al.*, 2010; Pistorius *et al.*, 2005)

5. Segurança, contraindicações e efeitos adversos

A utilização de um biomaterial na medicina dentária tem como objetivo substituir, ajustar, imitar ou modificar uma função biológica. Geralmente o AH dirige-se principalmente na regeneração de tecidos, como barreira entre tecidos e na cicatrização. Para isto, quatro fatores são essenciais: 1) células viáveis como blocos de construção, 2) sinal químico para iniciar e parar os processos, 3) angiogénese para fornecer nutrientes necessários e eliminar resíduos celulares, e 4) andaime para crescimento das células. (Al-Khateeb & Olszewska-Czyz, 2020)

O AH é contraindicado nos seguintes casos:

- I. Paciente apresenta tendência para desenvolver cicatrizes hipertróficas;
- II. Paciente apresenta história de doenças autoimunes;
- III. Crianças, gestantes e lactantes;
- IV. Pacientes submetidos a tratamentos imunoterápicos;
- V. Pacientes com herpes ativo;
- VI. Pacientes alérgicos ao sulfato de condroitina e heparina;
- VII. Pacientes com cancro.

O AH pode provocar os seguintes efeitos adversos:

- I. Vermelhidão na área onde foi realizada aplicação;
- II. Edemas pequenos;
- III. Sensação de sensibilidade.

Essas sensações são leves e desaparecem dentro de 24h-48h.

(Corte Sánchez *et al.*, 2017)

III. CONCLUSÃO

Desde 1934 que a molécula de AH vem sendo estudada para aplicação em medicina, deixando evidente que é um componente com inúmeras funções biológicas e fisiológicas, desempenhando um papel importante no corpo humano.

Atualmente, alguns estudos demonstraram que o AH é o glicosaminoglicano mais presente nos tecidos periodontais. Graças as suas inúmeras propriedades e por ser um componente biológico do organismo, o AH consegue auxiliar de forma natural o processo inflamatório e, até mesmo, na cicatrização de feridas periodontais, prevenindo a evolução de um processo patológico.

Percebemos que o AH pode ser extraído de diversas fontes, possuindo pesos moleculares diferentes, o que possibilita sua utilização como base em variados produtos comerciais. Na periodontologia, alguns produtos com AH vêm sendo testados e demonstram resultados promissores nesta área científica. A utilização do AH no tratamento da gengivite, periodontite, regeneração óssea, peri-implantite e reconstrução da papila interdentária no geral, evidencia que esse é um material que pode proporcionar melhorias quando utilizado em conjunto com a terapia periodontal de suporte. Ressalta-se que, por ser um material compatível com o organismo humano, não houve relato de reações adversas ou de dificuldade em sua aplicação pelos pacientes em nenhum estudo citado durante a revisão, sendo facilmente aceite por adultos e crianças.

Todavia, ao longo da construção deste trabalho, deparei-me com informações incompletas sobre os materiais disponíveis comercialmente e utilizados durante os estudos citados, muitos autores não entraram em detalhes sobre todas as condições, propriedades e marcas comerciais utilizadas. Essa escassez de informação sobre os produtos à base de AH utilizados na periodontologia, também é relatada durante o estudo de outros autores.

Sendo assim, concluo, baseada nesta pesquisa bibliográfica, que o AH pode auxiliar diversas áreas da periodontologia, no entanto, atualmente, não é comprovado que sua utilização agregue vantagens suficientes em comparação aos tratamentos já utilizados na terapia periodontal. Devido a heterogeneidade dos estudos relatados, é necessário realizar novos trabalhos e casos clínicos para a confirmação da eficácia a longo prazo dos produtos atualmente disponíveis. Além disso, é imprescindível a confirmação de um

protocolo oficial, para que a prática clínica diária consiga implementar oficialmente o tratamento com o ácido hialurónico na periodontologia, tal qual já é realizado na medicina dentária nos tratamentos de disfunções temporomandibulares e tratamentos estéticos de harmonização orofacial.

IV. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abatangelo, G., Vindigni, V., Avruscio, G., Pandis, L., & Brun, P. (2020). Hyaluronic acid: Redefining its role. In *Cells* (Vol. 9, Issue 7, pp. 1–19). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cells9071743>
- Albandar, J. M., Muranga, M. B., Rams, T. E., & Uganda, U. (2002). Rams TE: Prevalence of aggressive periodontitis in school attendees in Uganda. In *J Clin Periodontol* (Vol. 29). CBlackwell Munksgaard.
- Albandar, J. M., Susin, C., & Hughes, F. J. (2018). Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: Case definitions and diagnostic considerations. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S171–S189. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12947>
- Alhabashneh, R., Alomari, S., Khaleel, B., Qinawi, H., & Alzaubi, M. (2021). Interdental papilla reconstruction using injectable hyaluronic acid: A 6 month prospective longitudinal clinical study. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*, 33(3), 531–537. <https://doi.org/10.1111/jerd.12680>
- Al-Khateeb, R., & Olszewska-Czyz, I. (2020). Biological molecules in dental applications: hyaluronic acid as a companion biomaterial for diverse dental applications. In *Heliyon* (Vol. 6, Issue 4). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03722>
- Al-Shammari, N. M., Shafshak, S. M., & Ali, M. S. (2018). Effect of 0.8% hyaluronic acid in conventional treatment of moderate to severe chronic periodontitis. *Journal of Contemporary Dental Practice*, 19(5), 527–534. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-2294>
- Armitage, G. C. (1999). Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. *Ann Periodontol*, 4, 1–6.
- Baker, K. A. (2000). The role of dental professionals and the patient in plaque control. *Periodontology*, 8, 108–113.
- Ballini, A., Cantore, S., Capodiferro, S., & Grassi, F. R. (2009). Esterified Hyaluronic Acid and Autologous Bone in the Surgical Correction of the Infra-Bone Defects. *International Journal of Medical Sciences*, 65–71. <https://doi.org/10.7150/ijms.6.65>

- Becker, W., Gabitov, I., Stepanov, M., Kojs, J., Smidt, A., & Becker, B. E. (2010). Minimally invasive treatment for papillae deficiencies in the esthetic zone: A pilot study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 12(1), 1–8. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2009.00247.x>
- Berglundh, T., Armitage, G., Araujo, M. G., Avila-Ortiz, G., Blanco, J., Camargo, P. M., Chen, S., Cochran, D., Derks, J., Figuero, E., Hämmerle, C. H. F., Heitz-Mayfield, L. J. A., Huynh-Ba, G., Iacono, V., Koo, K. T., Lambert, F., McCauley, L., Quirynen, M., Renvert, S., ... Zitzmann, N. (2018). 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. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S286–S291. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12957>
- Bertl, K., Bruckmann, C., Isberg, P. E., Klinge, B., Gotfredsen, K., & Stavropoulos, A. (2015). Hyaluronan in non-surgical and surgical periodontal therapy: A systematic review. In *Journal of Clinical Periodontology* (Vol. 42, Issue 3, pp. 236–246). <https://doi.org/10.1111/jcpe.12371>
- Boeriu, C. G., Springer, J., Kooy, F. K., van den Broek, L. A. M., & Eggink, G. (2013). Production Methods for Hyaluronan. *International Journal of Carbohydrate Chemistry*, 2013, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2013/624967>
- Casale, M., Moffa, A., Vella, P., Sabatino, L., Capuano, F., Salvinelli, B., Lopez, M. A., Carinci, F., & Salvinelli, F. (2016). Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. In *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* (Vol. 29, Issue 4, pp. 572–582). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/0394632016652906>
- Cervino, G., Fiorillo, L., Iannello, G., Santonocito, D., Risitano, G., & Cicciù, M. (2019). Sandblasted and Acid Etched Titanium Dental Implant Surfaces Systematic Review and Confocal Microscopy Evaluation. *Materials*, 12(11), 1763. <https://doi.org/10.3390/ma12111763>
- Cervino, G., Meto, A., Fiorillo, L., Odorici, A., Meto, A., D'amico, C., Oteri, G., & Cicciù, M. (2021). Surface treatment of the dental implant with hyaluronic acid: An overview of recent data. In *International Journal of Environmental Research and Public Health* (Vol. 18, Issue 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094670>

- Chapple, I. L. C., Mealey, B. L., van Dyke, T. E., Bartold, P. M., Dommisch, H., Eickholz, P., Geisinger, M. L., Genco, R. J., Glogauer, M., Goldstein, M., Griffin, T. J., Holmstrup, P., Johnson, G. K., Kapila, Y., Lang, N. P., Meyle, J., Murakami, S., Plemons, J., Romito, G. A., ... Yoshie, H. (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 89, S74–S84. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0719>
- Corte Sánchez, D., Yáñez Ocampo, B. R., & Esquivel Chirino, C. A. (2017). Use of hyaluronic acid as an alternative for reconstruction of interdental papilla. *Revista Odontológica Mexicana*, 21(3), e199–e207. <https://doi.org/10.1016/j.rodex.2017.09.017>
- Cortellini, P., & Bissada, N. F. (2018). Mucogingival conditions in the natural dentition: Narrative review, case definitions, and diagnostic considerations. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S190–S198. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12948>
- Dahiya, P., & Kamal, R. (2013). Hyaluronic acid: A boon in periodontal therapy. In *North American Journal of Medical Sciences* (Vol. 5, Issue 5, pp. 309–315). <https://doi.org/10.4103/1947-2714.112473>
- Darveau, R. P., Tanner, A., & Page, R. C. (1997). The microbial challenge in periodontitis. *Periodontology 2000*, 14(1), 12–32. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00190.x>
- de Araújo Nobre, M., Cintra, N., & Maló, P. (2007). Peri-implant maintenance of immediate function implants: a pilot study comparing hyaluronic acid and chlorhexidine. *International Journal of Dental Hygiene*, 5(2), 87–94. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5037.2007.00239.x>
- de Jong, T., Bakker, A. D., Everts, V., & Smit, T. H. (2017). The intricate anatomy of the periodontal ligament and its development: Lessons for periodontal regeneration. In *Journal of Periodontal Research* (Vol. 52, Issue 6, pp. 965–974). Blackwell Munksgaard. <https://doi.org/10.1111/jre.12477>
- de Leonardis, D., & Paolantonio, M. (2013). Enamel Matrix Derivative, Alone or Associated With a Synthetic Bone Substitute, in the Treatment of 1- to 2-Wall

- Periodontal Defects. *Journal of Periodontology*, 84(4), 444–455.
<https://doi.org/10.1902/jop.2012.110656>
- De, M., & Nobre, A. (2009). *Non surgical treatment of periimplant pockets: An exploratory study comparing 0.2% chlorhexidine and 0.8% hyaluronic acid Partial Rehabilitation View project Epidemiological Surveillance System for Oral Diseases View project*.
- Dentino, A., Lee, S., Mailhot, J., & Hefti, A. F. (2013). *Principles of periodontology*.
- Dicker, K. T., Gurski, L. A., Pradhan-Bhatt, S., Witt, R. L., Farach-Carson, M. C., & Jia, X. (2014). Hyaluronan: A simple polysaccharide with diverse biological functions. In *Acta Biomaterialia* (Vol. 10, Issue 4, pp. 1558–1570). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.12.019>
- Dietrich, T., Ower, P., Tank, M., West, N. X., Walter, C., Needleman, I., Hughes, F. J., Wadia, R., Milward, M. R., Hodge, P. J., & Chapple, I. L. C. (2019). Periodontal diagnosis in the context of the 2017 classification system of periodontal diseases and conditions – Implementation in clinical practice. *British Dental Journal*, 226(1), 16–22. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2019.3>
- Donos, N. (2018). The periodontal pocket. In *Periodontology 2000* (Vol. 76, Issue 1, pp. 7–15). Blackwell Munksgaard. <https://doi.org/10.1111/prd.12203>
- Eliezer, M., Imber, J. C., Sculean, A., Pandis, N., & Teich, S. (2019). Hyaluronic acid as adjunctive to non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. In *Clinical Oral Investigations* (Vol. 23, Issue 9, pp. 3423–3435). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00784-019-03012-w>
- Emrich, L. J., Shlossman, M., & Gencox, R. J. (1991). *Periodontal Disease in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*.
- Ercoli, C., & Caton, J. G. (2018). Dental prostheses and tooth-related factors. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S207–S218. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12950>
- Fallacara, A., Manfredini, S., Durini, E., & Vertuani, S. (2017). Hyaluronic Acid Fillers in Soft Tissue Regeneration. *Facial Plastic Surgery*, 33(1), 87–96.
<https://doi.org/10.1055/s-0036-1597685>

- Fan, J., & Caton, J. G. (2018). Occlusal trauma and excessive occlusal forces: Narrative review, case definitions, and diagnostic considerations. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S199–S206. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12949>
- Fawzy El-Sayed, K. M., Dahaba, M. A., Aboul-Ela, S., & Darhous, M. S. (2012). Local application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery: A randomized controlled trial. *Clinical Oral Investigations*, 16(4), 1229–1236. <https://doi.org/10.1007/s00784-011-0630-z>
- Feres, M., Haffajee, A. D., Allard, K., Som, S., & Socransky, S. S. (2001). Change in subgingival microbial profiles in adult periodontitis subjects receiving either systemically-administered amoxicillin or metronidazole. *Journal of Clinical Periodontology*, 28(7), 597–609. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2001.028007597.x>
- Ficho, A. C., de Souza Faloni, A. P., Pennisi, P. R. C., Borges, L. G. F., de Macedo Bernadino, Í., Paranhos, L. R., Queiroz, T. P., & Santos, P. L. (2021). Is interdental papilla filling using hyaluronic acid a stable approach to treat black triangles? A systematic review. In *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry* (Vol. 33, Issue 3, pp. 458–465). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/jerd.12694>
- Fiorillo, L., & Romano, G. L. (2020). Gels in medicine and surgery: Current trends and future perspectives. In *Gels* (Vol. 6, Issue 4, pp. 1–4). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/gels6040048>
- G. Caton, J., Armitage, G., Berglundh, T., Chapple, I. L. C., Jepsen, S., Kornman, K., L. Mealey, B., Papapanou, P. N., Sanz, M., & S. Tonetti, M. (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S1–S8. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12935>
- Gall, Y. (2010). Hyaluronic acid: Structure, metabolism and implication in cicatrisation. *Annales de Dermatologie et de Venereologie*, 137(SUPPL. 1). [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(10\)70007-7](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(10)70007-7)
- Gontiya, G., & Galgali, S. R. (2012). Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 16(2), 184–192. <https://doi.org/10.4103/0972-124X.99260>

- Gründemann, L. J. M. M., Timmerman, M. F., Ijzerman, Y., van der Velden, U., & van der Weijden, G. A. (2000). Stain, plaque and gingivitis reduction by combining chlorhexidine and peroxyborate. *Journal of Clinical Periodontology*, 27(1), 9–15. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051x.2000.027001009.x>
- Haffajee, A. D., & Socransky, S. S. (1994). Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontology* 2000, 5(1), 78–111. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1994.tb00020.x>
- Hämmerle, C. H. F., & Tarnow, D. (2018). The etiology of hard- and soft-tissue deficiencies at dental implants: A narrative review. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S267–S277. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12955>
- Herrera, E., & Al. (2017). *Acute periodontal lesions (periodontal abscesses and necrotizing periodontal diseases) and endo-periodontal lesions*.
- Holmstrup, P., Plemons, J., & Meyle, J. (2018). Non-plaque-induced gingival diseases. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S28–S43. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12938>
- Igić, M., Mihailović, D., Kesić, L., Apostolović, M., Kostadinović, L., Janjić, O. T., & Milašin, J. (2011). Efikasnost hijaluronske kiseline u terapiji hroničnog gingivitisa kod dece. *Vojnosanitetski Pregled*, 68(12), 1021–1025. <https://doi.org/10.2298/VSP1112021I>
- Jenkins, W. M. M., & Papapanou, P. N. (2001). Epidemiology of periodontal disease in children and adolescents. *Periodontology* 2000, 26(1), 16–32. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2001.2260102.x>
- Jentsch, H., Pomowski, R., Kundt, G., & Göcke, R. (2003). Treatment of gingivitis with hyaluronan. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(2), 159–164. <https://doi.org/10.1034/j.1600-051X.2003.300203.x>
- Jepsen, S., Caton, J. G., Albandar, J. M., Bissada, N. F., Bouchard, P., Cortellini, P., Demirel, K., de Sanctis, M., Ercoli, C., Fan, J., Geurs, N. C., Hughes, F. J., Jin, L., Kantarci, A., Lalla, E., Madianos, P. N., Matthews, D., McGuire, M. K., Mills, M. P., ... Yamazaki, K. (2018). Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant

- Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S219–S229. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12951>
- Jiang, D., Liang, J., & Noble, P. W. (2011). Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. In *Physiological Reviews* (Vol. 91, Issue 1, pp. 221–264). <https://doi.org/10.1152/physrev.00052.2009>
- Jiang, N., Guo, W., Chen, M., Zheng, Y., Zhou, J., Kim, S. G., Embree, M. C., Songhee Song, K., Marao, H. F., & Mao, J. J. (2015). Periodontal Ligament and Alveolar Bone in Health and Adaptation: Tooth Movement. *Frontiers of Oral Biology*, 18, 1–8. <https://doi.org/10.1159/000351894>
- Johannsen, A., Tellefsen, M., Wikesjö, U., & Johannsen, G. (2009). Local Delivery of Hyaluronan as an Adjunct to Scaling and Root Planing in the Treatment of Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology*, 80(9), 1493–1497. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090128>
- Jonasson, P., & Lindhe, J. (1996). The effect of periodontal therapy in diabetics. Results after 5 years. In *J Clin Periodonto* (Vol. 23). © Munksgaard.
- Karring, E. S., Stavropoulos, A., Ellegaard, B., & Karring, T. (2005). Treatment of peri-implantitis by the VectorR system. A pilot study. *Clinical Oral Implants Research*, 16(3), 288–293. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2005.01141.x>
- Kedige, S., Anand, S., & Bansal, J. (2010). Hyaluronic acid: A promising mediator for periodontal regeneration. *Indian Journal of Dental Research*, 21(4), 575. <https://doi.org/10.4103/0970-9290.74232>
- Kinane, D. F. (2001). Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 2000, 25(1), 8–20. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2001.22250102.x>
- Kobayashi, T., Chanmee, T., & Itano, N. (2020). Hyaluronan: Metabolism and function. In *Biomolecules* (Vol. 10, Issue 11, pp. 1–20). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/biom10111525>
- Krok, L., & Lindhe, J. (1996). The effect of supragingival plaque control on the subgingival microflora in human periodontitis. *J Clin Periodontol*, 23, 934–940.
- Lang, N. P., & Bartold, P. M. (2018). Periodontal health. In *Journal of periodontology* (Vol. 89, pp. S9–S16). NLM (Medline). <https://doi.org/10.1002/JPER.16-0517>

- Lang Niklaus P., & Lindhe Jan. (2016). *Periodontología Clínica e Implantología Odontológica. Tomo I (Jan Lindhe Niklaus P. Lang) (z-lib.org)*.
- Liu, L., Liu, Y., Li, J., Du, G., & Chen, J. (2011). Microbial production of hyaluronic acid: current state, challenges, and perspectives. In *Microbial Cell Factories* (Vol. 10). <https://doi.org/10.1186/1475-2859-10-99>
- Lopez, M. A., Candotto, V., Casale, M., & Lauritano, D. (2017). The use of hyaluronic acid as an adjuvant in the management of gingivitis The use of Hyaluronic Acid in implant and sinus lift procedures View project Implant decontamination View project. In *Article in Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. <https://www.researchgate.net/publication/321588187>
- Lopez, M. A., Lauritano, D., Casale, M., & Candotto, V. (2017). The use of hyaluronic acid as an adjuvant in the management of periodontitis. In *Article in Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. <https://www.researchgate.net/publication/321588463>
- Lopez, M. A., Lauritano, D., Papalia, R., & Candotto, V. (2017). The use of hyaluronic acid as an adjuvant in the management of peri-implantitis Football medicine View project Cell therapy applications for Orthopaedic surgery View project. In *Article in Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. <https://www.researchgate.net/publication/321588359>
- Mamajiwala, A. S., Sethi, K. S., Raut, C. P., Karde, P. A., & Mamajiwala, B. S. (2021). Clinical and radiographic evaluation of 0.8% hyaluronic acid as an adjunct to open flap debridement in the treatment of periodontal intrabony defects: randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, 25(9), 5257–5271. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03834-7>
- Mansouri, S. S., Ghasemi, M., Salmani, Z., & Shams, N. (2013). Clinical Application of Hyaluronic Acid Gel for Reconstruction of Interdental Papilla at the Esthetic zone. In *Journal of Islamic Dental Association of IRAN* (Vol. 25, Issue 3).
- Mariotti, A. (1999). Dental Plaque-Induced Gingival Diseases. In *Ann Periodontol* (Vol. 4).
- Mo, W., Yang, C., Liu, Y., He, Y., Wang, Y., & Gao, F. (2011). The influence of hyaluronic acid on vascular endothelial cell proliferation and the relationship with

- ezrin/merlin expression. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 43(12), 930–939.
<https://doi.org/10.1093/abbs/gmr094>
- Moseley, R., Waddington, R. J., & Embery, G. (2002). Hyaluronan and its Potential Role in Periodontal Healing. *Dental Update*, 29(3), 144–148.
<https://doi.org/10.12968/denu.2002.29.3.144>
- Murakami, S., Mealey, B. L., Mariotti, A., & Chapple, I. L. C. (2018). Dental plaque–induced gingival conditions. *Journal of Clinical Periodontology*, 45, S17–S27.
<https://doi.org/10.1111/jcpe.12937>
- Ni, J., Shu, R., & Li, C. (2019). Efficacy Evaluation of Hyaluronic Acid Gel for the Restoration of Gingival Interdental Papilla Defects. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 77(12), 2467–2474.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2019.06.190>
- Oksala, O., Salo, T., Tammi, R., Häkkinen, L., Jalkanen, M., Inki, P., & Larjava, H. (1995). Expression of proteoglycans and hyaluronan during wound healing. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 43(2), 125–135.
<https://doi.org/10.1177/43.2.7529785>
- Olszewska-Czyz, I., Kralik, K., & Prpic, J. (2021a). Biomolecules in dental applications: Randomized, controlled clinical trial evaluating the influence of hyaluronic acid adjunctive therapy on clinical parameters of moderate periodontitis. *Biomolecules*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/biom11101491>
- Olszewska-Czyz, I., Kralik, K., & Prpic, J. (2021b). Biomolecules in dental applications: Randomized, controlled clinical trial evaluating the influence of hyaluronic acid adjunctive therapy on clinical parameters of moderate periodontitis. *Biomolecules*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/biom11101491>
- Page, R. C., Offenbacher, S., Schroeder, H. E., Seymour, G. J., & Kornman, K. S. (1997). Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology 2000*, 14(1), 216–248.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.1997.tb00199.x>
- Papapanou, P. N., Sanz, M., Buduneli, N., Dietrich, T., Feres, M., Fine, D. H., Flemmig, T. F., Garcia, R., Giannobile, W. v., Graziani, F., Greenwell, H., Herrera, D., Kao, R. T., Kebschull, M., Kinane, D. F., Kirkwood, K. L., Kocher, T., Kornman, K. S.,

- Kumar, P. S., ... Tonetti, M. S. (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Periodontology*, 89, S173–S182. <https://doi.org/10.1002/JPER.17-0721>
- Pirnazar, P., Wolinsky, L., Nachnani, S., Haake, S., Pilloni, A., & Bernard, G. W. (1999). Bacteriostatic Effects of Hyaluronic Acid. *Journal of Periodontology*, 70(4), 370–374. <https://doi.org/10.1902/jop.1999.70.4.370>
- Pistorius, A., Martin, M., Willershausen, B., & Rockmann, P. (2005). The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy. *Quintessence International (Berlin, Germany : 1985)*, 36(7–8), 531–538.
- Preshaw, P. M., Hefti, A. F., Novak, M. J., Michalowicz, B. S., Pihlstrom, B. L., Schoor, R., Trummel, C. L., Dean, J., van Dyke, T. E., Walker, C. B., & Bradshaw, M. H. (2004). Subantimicrobial Dose Doxycycline Enhances the Efficacy of Scaling and Root Planing in Chronic Periodontitis: A Multicenter Trial. In *J Periodontol* (Vol. 75).
- Rams, T. E., Listgarten, M. A., & Slots, J. (1996). Utility of 5 major putative periodontal pathogens and selected clinical parameters to predict periodontal breakdown in patients on maintenance care. *Journal of Clinical Periodontology*, 23(4), 346–354. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.1996.tb00556.x>
- Robinson, P. J. (1995). Gingivitis: a prelude to periodontitis? *The Journal of Clinical Dentistry*, 6 Spec No, 41–45.
- Sacramento, I. C. do, Pinto, A. C. S., Lessa, A. M. G., & Lessa, Â. G. (2019). O uso do ácido hialurônico para preenchimento de papilas interdetais: Uma Revisão de Literatura / The use of hyaluronic acid to fill interdental papillae: A Literature Review. *ID on Line REVISTA DE PSICOLOGIA*, 13(45), 415–425. <https://doi.org/10.14295/online.v13i45.1826>
- Salwowska, N. M., Bebenek, K. A., Za Z Dło, D. A. _, Dominika, &, & Wcisło-Dziadecka, L. (2016). Physiochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review. In *Journal of Cosmetic Dermatology* (Vol. 0).
- Sánchez-Fernández, E., Magán-Fernández, A., O'Valle, F., Bravo, M., & Mesa, F. (2021). Hyaluronic acid reduces inflammation and crevicular fluid IL-1 β

- concentrations in peri-implantitis: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Periodontal and Implant Science*, 51(1), 63–74. <https://doi.org/10.5051/jpis.1903660183>
- Sapna, N., & Vandana, K. L. axman. (2011). Evaluation of hyaluronan gel (Gengigel®) as a topical applicant in the treatment of gingivitis. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 2(3), 162–170. <https://doi.org/10.1111/j.2041-1626.2011.00064.x>
- Schätzle M. (2003). Clinical course of chronic periodontitis. In *J Clin Periodontol* (Vol. 30).
- Schwarz, F., Sculean, A., Rothamel, D., Schwenzer, K., Georg, T., & Becker, J. (2004). Clinical evaluation of an Er:YAG laser for nonsurgical treatment of peri-implantitis: a pilot study. *Clinical Oral Implants Research*, 16(1), 44–52. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2004.01051.x>
- Slots J. (2012). *Low-cost periodontal therapy*. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2011.00429.x>
- Slots J. (2013). *Periodontology: past, present, perspectives*.
- Steffens, J. P., & Marcantonio, R. A. C. (2018). Classificação das Doenças e Condições Periodontais e Peri-implantares 2018: guia Prático e Pontos-Chave. *Revista de Odontologia Da UNESP*, 47(4), 189–197. <https://doi.org/10.1590/1807-2577.04704>
- Sudha, P. N., & Rose, M. H. (2014). Beneficial effects of hyaluronic acid. In *Advances in Food and Nutrition Research* (Vol. 72, pp. 137–176). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800269-8.00009-9>
- Sukumar, S., & Drízhal, I. (2007). Hyaluronic acid and periodontitis. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 50(4), 225–228.
- Sukumar Sujith, & Drizhal Ivo. (2007). Hyaluronic_Acid_and_Periodontitis. *ACTA MEDICA* , 50(4), 225–228.
- Tervonen', T., & Karjalainen', K. (1997). Periodontal disease related to diabetic status. *J Clin Periodontol*, 24, 505–510.

- Thomson, W. M., Sheiham, A., & Spencer, A. J. (2012). *Sociobehavioral aspects of periodontal disease*.
- Tonetti, M. S., Greenwell, H., & Kornman, K. S. (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of Periodontology*, 89, S159–S172. <https://doi.org/10.1002/JPER.18-0006>
- Traini, T., Degidi, M., Strocchi, R., Caputi, S., & Piattelli, A. (2005). Collagen fiber orientation near dental implants in human bone: Do their organization reflect differences in loading? *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 74B(1), 538–546. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30245>
- Urist, M. R. (1965). Bone: Formation by Autoinduction. *Science*, 150(3698), 893–899. <https://doi.org/10.1126/science.150.3698.893>
- vanden Bogaerde, L. (2009). Treatment of infrabony periodontal defects with esterified hyaluronic acid: clinical report of 19 consecutive lesions. *The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 29(3), 315–323.
- Xu, Y., Höfling, K., Fimmers, R., Frentzen, M., & Jervøe-Storm, P.-M. (2004). Clinical and Microbiological Effects of Topical Subgingival Application of Hyaluronic Acid Gel Adjunctive to Scaling and Root Planing in the Treatment of Chronic Periodontitis. In *J Periodontol* (Vol. 75).
- Yasuo Oda, J., & de Carvalho, J. (2004). CICATRIZAÇÃO DO PERIODONTO: REVISÃO. In *Saúde Unipar*.
- Yoshida, W. B. (2005). Angiogênese, arteriogênese e vasculogênese: tratamento do futuro para isquemia crítica de membros? In *J Vasc Br* (Vol. 4).
- Zanotti, L., Dias, S., Anderson, S., Piol, C., Santos, C., & Almeida, L. de. (2006). *Atual classificação das doenças periodontais*.
- Zhao, N., Wang, X., Qin, L., Zhai, M., Yuan, J., Chen, J., & Li, D. (2016). Effect of hyaluronic acid in bone formation and its applications in dentistry. In *Journal of Biomedical Materials Research - Part A* (Vol. 104, Issue 6, pp. 1560–1569). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35681>

