

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

A UTILIZAÇÃO DE ÁCIDO HIALURÓNICO EM PERIODONTOLOGIA

Trabalho submetido por
Flavie Boudeville
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

junho de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

A UTILIZAÇÃO DO ÁCIDO HIALURÓNICO EM PERIDONTOLOGIA

Trabalho submetido por
Flavie Boudeville
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof.^a Doutora Ana Margarida Ramos Sintra Delgado
e coorientado por
Prof.^a Doutora Catarina Pequito Izidoro de Sousa Pinto

junho de 2025

AGRADECIMENTOS

À **minha orientadora, Prof.^a Ana Delgado**, agradeço por ter aceitado orientar a minha tese e pelo acompanhamento criterioso e dedicado durante todo este processo.

À **minha co-orientadora, Prof.^a Catarina Izidoro**, agradeço pela sua constante disponibilidade, pelo incentivo contínuo e pelo apoio inestimável que me prestou e que foi fundamental ao longo da concretização deste trabalho.

Agradeço também aos demais professores e a todos os trabalhadores do Instituto Universitário **Egas Moniz**, que marcaram o meu percurso e contribuíram para a minha evolução como médica dentista, partilhando comigo valores de humanidade, respeito e entrega.

À **ma famille**, ma maman, mon papa, ma sœur et mon beau-père qui ont toujours cru en moi et m'ont toujours poussé à aller au bout de mes rêves. Sans votre soutien et votre bienveillance, rien n'aurait été possible.

À **mon Tom**, qui a partagé ces 5 belles années au Portugal avec moi. Tu as toujours su trouver les bons mots pour me rassurer et sans toi je ne serai pas là aujourd'hui. Ce n'est que le début et j'ai hâte de te rejoindre à Paris. Je t'aime.

À **ma binôme Manon**, une des premières personnes que j'ai rencontré en arrivant au Portugal. Merci pour ta bienveillance, ton soutien inconditionnel en clinique et tous les moments qu'on a partagé.

À **tous mes amis du Portugal** qui m'ont apporté tellement de rire et de bons moments. Le Portugal sans vous n'aurait jamais été aussi bien. Merci pour tout.

À **mes meilleurs amis de France, Tom, Zoé, Louise, Hortense, Valentine, Mathilde, Cleme, Laura** qui ont toujours été là pour moi depuis toutes ces années, qui m'ont rendu visite régulièrement au Portugal et que j'aime fort.

RESUMO

A periodontite é uma doença inflamatória que se caracteriza pela destruição progressiva dos tecidos que suportam os dentes. As suas principais manifestações incluem a perda de inserção clínica e de suporte ósseo alveolar, bem como a presença de bolsas periodontais e hemorragia gengival. Se não for tratada, esta condição pode conduzir à perda dentária, embora seja evitável e passível de tratamento na maioria dos casos.

O ácido hialurónico é um polissacarídeo linear de elevado peso molecular, não sulfatado, presente na matriz extracelular dos tecidos conjuntivos, no líquido sinovial e em diversos órgãos e tecidos do corpo humano. Inicialmente, o interesse pelas suas propriedades surgiu em áreas médicas como a oftalmologia, dermatologia e ortopedia. No entanto, mais recentemente, também na medicina dentária tem sido dada maior atenção a este composto. Estudos demonstram que o ácido hialurónico possui propriedades bacteriostáticas, fungistáticas, anti-inflamatórias, anti-edematosas, osteoindutoras e pró-angiogénicas. Estas características tornam-no particularmente indicado no auxílio à cicatrização de feridas, sendo ideal para restaurar o volume de tecidos perdidos e, no contexto da medicina dentária, para corrigir assimetrias e melhorar a estética do sorriso. Do mesmo modo, a sua aplicação tem mostrado eficácia como adjuvante em terapias cirúrgicas e não cirúrgicas no tratamento de patologias periodontais, tanto em tecidos moles como duros.

OBJETIVOS: Este trabalho tem como objetivo rever a literatura referente ao uso do ácido hialurónico em periodontologia, abordando as suas aplicações em cirurgia mucogengival, no tratamento de recessões gengivais, em defeitos infra-ósseos, na correção do sorriso gengival e na implantologia, destacando as suas vantagens e limitações. De forma a atingir os desígnios propostos nesta revisão da literatura, efetuou-se uma pesquisa bibliográfica com recurso às bases de dados: PubMed/Medline, Scielo, Google Scholar, The Cochrane Library e Elsevier Embase na última década.

CONCLUSÃO: Os estudos incluídos nesta revisão bibliográfica evidenciam que o ácido hialurónico é reconhecido como um complemento terapêutico versátil em periodontologia, promovendo a regeneração tecidular e aperfeiçoando os resultados estéticos. Contudo, a validação da sua eficácia a longo prazo exige a realização de ensaios clínicos com amostras de maiores dimensões e por períodos de observação mais longos, assim como a padronização dos protocolos de aplicação.

PALAVRAS-CHAVE: Ácido hialurónico; Doença periodontal; Tratamento periodontal; Periodontite.

ABSTRACT

Periodontitis is an inflammatory disease characterized by the progressive destruction of the tooth-supporting tissues. Its main manifestations include clinical attachment loss and loss of alveolar bone support, as well as the presence of periodontal pockets and gingival bleeding. If left untreated, it may lead to tooth loss, although it is preventable and treatable in most cases.

Hyaluronic acid is a linear, high molecular weight, non-sulfated polysaccharide present in the extracellular matrix of connective tissues, synovial fluid, and various organs and tissues of the human body. Initially, interest in its properties emerged in medical fields such as ophthalmology, dermatology, and orthopedics. More recently, however, it has also received increased attention in dentistry. Studies have shown that hyaluronic acid has bacteriostatic, fungistatic, anti-inflammatory, anti-edematous, osteoinductive, and pro-angiogenic properties. These features make it particularly suitable for supporting wound healing, ideal for restoring lost tissue volume, and, in dentistry, for correcting asymmetries and improving smile aesthetics. Similarly, its use has shown effectiveness as an adjunct in both surgical and non-surgical therapies for periodontal diseases, in both soft and hard tissues.

OBJECTIVES: This work aims to analyse the literature regarding the use of hyaluronic acid in periodontology, addressing its applications in mucogingival surgery, the treatment of gingival recessions, intraosseous defects, the correction of a gummy smile, and implantology, while highlighting advantages and limitations. In order to achieve the objectives proposed in this literature review, a bibliographic search was conducted using the following databases: PubMed/Medline, Scielo, Google Scholar, The Cochrane Library, and Elsevier Embase over the past decade.

CONCLUSION: The studies included in this bibliographic review demonstrate that hyaluronic acid serves as a versatile therapeutic adjunct in periodontology, promoting tissue regeneration and enhancing aesthetic outcomes. However, the validation of its long-term efficacy requires the conduct of larger-scale clinical trials and the standardization of application protocols.

KEYWORDS: Hyaluronic acid ; Periodontal disease, Periodontal treatment, Periodontitis.

RÉSUMÉ

La parodontite est une maladie inflammatoire caractérisée par la destruction progressive des tissus de soutien des dents. Ses principales manifestations incluent la perte d'attache clinique et de support osseux alvéolaire, ainsi que la présence de poches parodontales et de saignement gingival. Si elle n'est pas traitée, elle peut conduire à la perte dentaire, bien qu'elle soit évitable et traitable dans la majorité des cas.

L'acide hyaluronique est un polysaccharide linéaire, de haut poids moléculaire, non sulfaté, présent dans la matrice extracellulaire des tissus conjonctifs, le liquide synovial, ainsi que dans divers organes et tissus du corps humain. À l'origine, l'intérêt pour ses propriétés est apparu dans des domaines médicaux tels que l'ophtalmologie, la dermatologie et l'orthopédie. Plus récemment, il suscite également un intérêt croissant en médecine dentaire. Des études ont montré que l'acide hyaluronique possède des propriétés bactériostatiques, fongostatiques, anti-inflammatoires, anti-œdémateuses, ostéoinductrices et pro-angiogéniques. Ces caractéristiques le rendent particulièrement adapté pour favoriser la cicatrisation des plaies, idéal pour restaurer le volume tissulaire perdu, et, en dentisterie, pour corriger les asymétries et améliorer l'esthétique du sourire. De même, son utilisation a montré une efficacité comme adjuvant dans les traitements chirurgicaux et non chirurgicaux des maladies parodontales, tant sur les tissus mous que durs.

OBJECTIFS: Ce travail a pour objectif d'analyser la littérature relative à l'emploi de l'acide hyaluronique en parodontologie, en abordant ses applications en chirurgie mucogingivale, dans le traitement des récessions gingivales, des défauts infra-osseux, dans la correction du sourire gingival et en implantologie, tout en soulignant ses avantages et ses limites. Pour élaborer cette revue, plusieurs bases de données ont été consultées, notamment PubMed/Medline, SciELO, Google Scholar, The Cochrane Library et Elsevier Embase durant cette dernière décennie.

CONCLUSION: Les études intégrées dans cette revue bibliographique montrent que l'acide hyaluronique constitue un adjuvant thérapeutique polyvalent en parodontologie, favorisant la régénération tissulaire et améliorant les résultats esthétiques. Toutefois, valider son efficacité à long terme nécessite des études cliniques sur des échantillons plus larges, un suivi prolongé et une standardisation des protocoles.

MOTS-CLÉS: Acide hyaluronique, Maladie parodontale, Traitement parodontal, Parodontite.

ÍNDICE GERAL

I. INTRODUÇÃO	17
II. DESENVOLVIMENTO.....	19
1. Ácido hialurónico.....	19
1.1 Contexto e história.....	19
1.2 Estrutura.....	19
1.3 Síntese, distribuição e degradação	20
1.4 Propriedades fisiológicas do ácido hialurónico	24
a) Natureza higroscópica	24
b) Propriedades viscoelásticas	25
c) Efeito bacteriostático	25
d) Biocompatibilidade e não antigénico	25
e) Efeito anti-inflamatório	26
f) Efeito anti-edematoso	26
g) Efeito antioxidante.....	26
1.5 Funções biológicas do ácido hialurónico.....	27
1.6 Eficácia na cicatrização e inflamação.....	28
a) Etapas de cicatrização e as suas particularidades no modelo periodontal..	28
b) Papéis multifuncionais do ácido hialurónico nas diferentes fases da cicatrização	30
2. O papel do AH enquanto adjuvante na abordagem não-cirúrgica das periodontites.....	33
2.1 Generalidades	33
2.2 Nos tecidos moles.....	34
2.2.1 No tratamento periodontal.....	34
a) Definições.....	34
b) Protocolo de aplicação do AH.....	35
c) Resultados.....	37
2.2.2 Após uma extração dentária	37
a) Contexto.....	37
b) Procedimento cirúrgico.....	38

c)	Resultados.....	38
2.3	Nos tecidos duros.....	39
2.3.1	Nos defeitos infra-ósseos.....	39
a)	Generalidades	39
b)	Protocolo de aplicação do AH.....	40
c)	Discussão	41
2.3.2	Em implantologia oral	42
a)	AH na regeneração óssea.....	42
b)	No tratamento das doenças peri-implantares.....	43
3.	A utilização do AH para tratar uma sequela da periodontite.....	44
3.1	Generalidades	44
3.2	Nos tecidos moles.....	45
3.2.1	Nas recessões gengivais.....	45
a)	Definição	45
b)	Protocolo de aplicação do AH.....	45
c)	Plano de cuidados e acompanhamento pós-cirúrgico.....	47
d)	Resultados.....	47
3.3	Nos tecidos duros.....	48
3.3.1	Nos defeitos intra-ósseos.....	48
a)	Protocolo de aplicação do AH.....	49
b)	Resultados.....	49
4.	O contributo do AH na estética do sorriso.....	50
4.1	Nos sorrisos gengivais.....	50
a)	Generalidades	50
b)	Protocolo de aplicação.....	52
c)	Resultados.....	52
4.2	Na regeneração das papilas interdentárias.....	53
a)	Generalidades	53
b)	Protocolo de aplicação do AH.....	54
c)	Resultados.....	56
5.	Outras alternativas.....	57
III.	CONCLUSÃO.....	65

IV. BIBLIOGRAFIA 67

ANEXOS

LISTA DE SIGLAS

NIP = Nível de inserção periodontal

HS = Hemorragia à sondagem

AH = Ácido hialurónico

HO = Higiene oral

PS = Profundidade de sondagem

RG = Recessão gengival

AB = Antibióticos

AR = Alisamento radicular

CHX = Clorhexidina

CO = Crista óssea

xHyA = Ácido hialurónico reticulado

BOB = Biomaterial ósseo bovino

MCRR = Matriz de colagénio reticulado com ribose

RR = Recobrimento radicular

RRC = Retalhos de reposicionamento coronal

ETCSE = Enxerto de tecido conjuntivo subepitelial

PDME = Proteínas derivadas da matriz de esmalte

SG = Sorriso Gengival

PC = Ponto de contacto

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição do AH.....	22
Tabela 2. Diferenças entre AH de alto e baixo peso molecular.....	32
Tabela 3. Resumo das aplicações do AH nos tecidos moles	59
Tabela 4. Resumo das aplicações do AH nos tecidos duros.....	63

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura do AH	20
Figura 2. Síntese de AH.....	21
Figura 3. Degradação do AH.....	23
Figura 4. Propriedades do AH.....	24
Figura 5. Interações do AH com células dependentes do seu tamanho.....	28
Figura 6. Cicatrização da pele vs cicatrização periodontal	30
Figura 7. Principais papéis do AH no processo de cicatrização de feridas	31
Figura 8. Aplicação do gel de AH 0,8% após destartarização e AR.....	36
Figura 9. Gel de AH 0,8% (Gengivel) em seringas pré-cheias com pontas flexíveis ...	36
Figura 10. Aplicação do AH no defeito intra-ósseo	41
Figura 11. Demonstração do método cirúrgico num caso exemplar do grupo de teste (RRC + AH). a) Situação inicial: RG de classe I de Miller no 43. b) Levantamento do retalho. c) Aplicação do gel de AH. d) Sutura final. e) Avaliação aos 18 meses.....	46
Figura 12. Classificação do sorriso de Mercado-Rosso	51
Figura 13. Sondagem com uma distância de 5mm entre CO-PC.....	54
Figura 14. Seringa AH.....	54
Figura 15. Injeção AH	55
Figura 16. Após 1 semana	55
Figura 17. Após 4 semanas.....	56

I. INTRODUÇÃO

A periodontite é uma doença inflamatória crônica caracterizada pela perda da homeostase tecidual em consequência de uma agressão polimicrobiana, provocada pela colonização bacteriana da placa subgingival. Esta agressão conduz à destruição progressiva dos tecidos de suporte periodontal (Sahni et al., 2012). A periodontite é considerada a segunda condição oral mais prevalente a nível mundial, imediatamente a seguir à cárie dentária (Khan et al., 2015). Os principais sinais clínicos incluem a perda de nível de inserção periodontal (NIP), observável radiograficamente através da reabsorção do osso alveolar, a formação de bolsas periodontais e a presença de hemorragia à sondagem (HS) (Tonetti et al., 2015).

Num estágio inicial, a doença apresenta-se como gengivite e na ausência de tratamento, pode progredir para periodontite, levando à degradação dos tecidos de suporte e, em última instância, à perda dentária (Sahni et al., 2012; Tonetti et al., 2015).

Atualmente, a periodontite continua a ser a principal causa de perda dentária a nível mundial, afetando até 90 % da população, com uma prevalência estimada entre 30 % e 50 % nos Estados Unidos (Khan et al., 2015). Apesar da sua gravidade, trata-se de uma patologia que pode ser considerada evitável e tratável (Tonetti et al., 2015).

Diversos fatores de risco, como o tabagismo, a idade avançada e doenças sistémicas - nomeadamente a diabetes *mellitus* - aumentam significativamente a suscetibilidade à periodontite.

O tratamento da periodontite consiste na eliminação mecânica da placa e do tártaro dentário, podendo ser complementado com terapias antimicrobianas e, em certos casos, com abordagem cirúrgica com o objetivo de regenerar os tecidos perdidos (Khan et al., 2015).

O ácido hialurónico (AH) assume um papel relevante na fisiologia dos tecidos periodontais, participando ativamente nos processos de inflamação e cicatrização. A sua distribuição varia consoante o tipo de tecido, sendo mais abundante nos tecidos moles - como a gengiva e o ligamento periodontal - e encontrando-se menos presente nas estruturas duras, como o cemento e o osso alveolar. Alguns estudos recentes indicam que o AH pode promover a regeneração dos tecidos periodontais e contribuir para o alívio dos sintomas associados à periodontite (Bhati et al., 2022).

Nesta revisão narrativa analisa-se a utilização do AH em periodontologia, contemplando as aplicações não cirúrgicas e cirúrgicas em tecidos moles e duros, bem

como intervenções estéticas, salientando-se protocolos de utilização, os seus resultados, vantagens e limitações.

De forma a atingir os objectivos propostos, recorreu-se a bases de dados como PubMed/Medline, SciELO, Google Scholar, The Cochrane Library e Elsevier Embase, privilegiando-se artigos em inglês publicados durante a última década.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Ácido hialurónico

1.1 Contexto e história

Em 1934, Karl Meyer e John Palmer publicaram um estudo no *Journal of Biological Chemistry* no qual se descreve um polissacarídeo de elevado peso molecular isolado do humor vítreo do olho bovino (Meyer & Palmer, 1934). No âmbito desta investigação mostrou tratar-se de um componente universal do espaço extracelular, cuja versatilidade funcional permite a formação de uma matriz estrutural que sustenta o funcionamento normal das células e dos tecidos (Sánchez et al., 2017).

O termo “ácido hialurónico” foi escolhido a partir da junção de “hial”, termo de origem grega que significa vítreo, em alusão ao seu aspeto translúcido, e “ácido urónico”, um dos seus constituintes principais. Trata-se de uma molécula composta por dois açúcares, entre os quais o próprio ácido urónico. Este polissacárido linear contém múltiplas unidades dissacáridas repetidas e, segundo a nomenclatura atual, é também designado por hialuronano (Romagnoli & Belmontesi, 2008).

O AH é considerado um dos glicosaminoglicanos mais abundantes da matriz extracelular (Bhati et al., 2022).

1.2 Estrutura

O AH é um glicosaminoglicano de origem natural, singular por não apresentar grupos sulfato nem se encontrar ligado a proteínas. Possui um peso molecular particularmente elevado, que pode variar entre 4.000 e 20.000.000 Daltons (Gall, 2010). Do ponto de vista estrutural, trata-se de uma cadeia linear de dissacáridos polianiónicos, formada por unidades repetidas de ácido D-glucurónico e N-acetilglucosamina, unidas alternadamente por ligações β 1-3 e β 1-4, conforme ilustrado na figura 1 (Bansal et al., 2010).

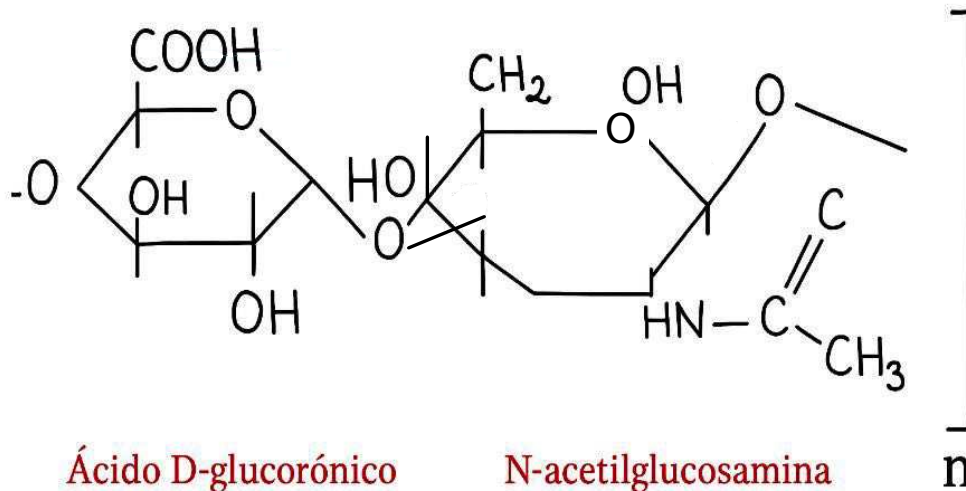


Figura 1. Estrutura do AH (Inspirado de Bukhari et al., 2018).

O AH encontra-se amplamente distribuído no organismo, estando presente na matriz extracelular dos tecidos conjuntivos, no líquido sinovial, no mesênquima embrionário, no humor vítreo, na pele, bem como em vários órgãos e tecidos (Casale et al., 2016).

A nível da sua estrutura secundária, o AH apresenta regiões hidrofóbicas formadas por átomos de hidrogénio axiais associados a aproximadamente oito grupos CH (carbono-hidrogénio), dispostos alternadamente. Estas regiões favorecem a formação de redes terciárias sob a forma de folhas β , por agregação molecular, enquanto as ligações de hidrogénio intermoleculares contribuem para a estabilidade da estrutura. A interação entre forças hidrofóbicas, ligações de hidrogénio e repulsão eletrostática permite a agregação de numerosas moléculas de AH, formando matrizes tridimensionais estáveis (Dahiya & Kamal, 2013).

A estabilidade estrutural do AH depende fortemente da estereoquímica das suas unidades dissacáridas (Bukhari et al., 2018).

1.3 Síntese, distribuição e degradação

O AH pode ser sintetizado por diversas células do organismo, sendo os fibroblastos (células mesenquimatosas) considerados a principal fonte desta molécula (Marinho et al., 2021).

Nos mamíferos, a sua síntese ocorre majoritariamente na membrana plasmática, sob a ação de três isoenzimas conhecidas como hialuronano sintases (HAS-1, HAS-2 e HAS-3), conforme ilustrado na figura 2. Estas enzimas catalisam a adição sequencial de ácido D-glucurônico e de N-acetil-D-glucosamina, alongando a cadeia e libertando o AH diretamente para o espaço extracelular (Bhati et al., 2022).

As isoformas HAS são codificadas por genes distintos localizados em diferentes loci cromossômicos. Apesar de todas estarem envolvidas na síntese de AH, diferem entre si quanto à sua atividade catalítica e ao comprimento das cadeias produzidas. A HAS-3 apresenta a maior atividade enzimática, enquanto a HAS-1 é a menos ativa. Tipicamente, a HAS-1 e a HAS-2 sintetizam cadeias mais longas, ao passo que a HAS-3 origina cadeias mais curtas. Além disso, a HAS-2 destaca-se como a isoforma predominante durante o desenvolvimento embrionário (Pardue et al., 2008).

Ao contrário de outros glicosaminoglicanos, geralmente sintetizados no aparelho de Golgi e ligados a proteínas nucleares, o AH é produzido diretamente na membrana plasmática e não se associa covalentemente a qualquer proteína (Zhao et al., 2016).

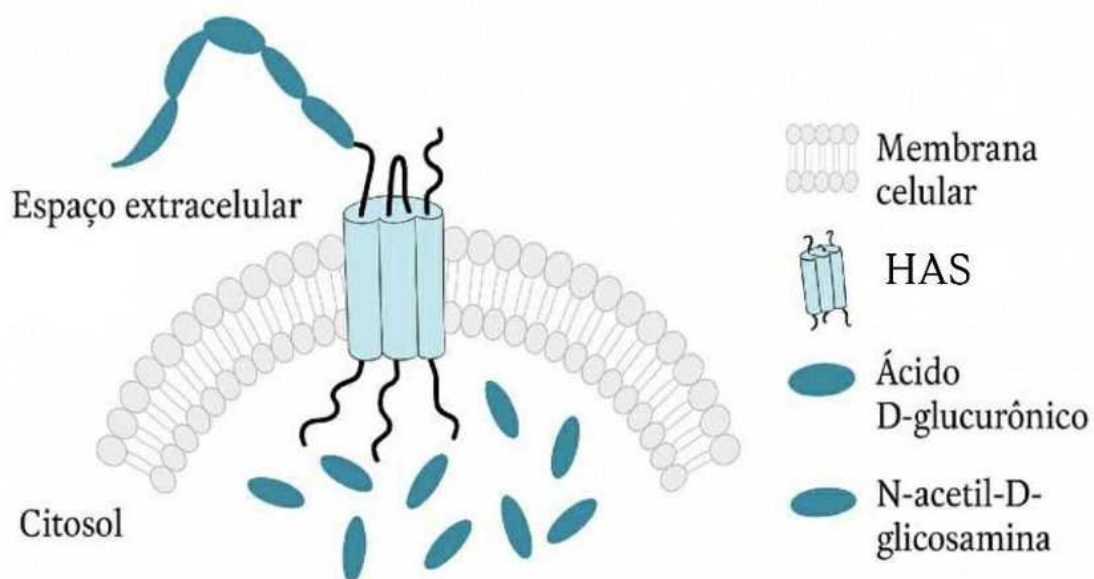


Figura 2. Síntese de AH (Inspirado de Marinho et al., 2021).

No organismo, o AH encontra-se predominantemente na matriz extracelular sob a forma de um longo polímero entrelaçado, com uma massa molecular que varia geralmente entre 1 e 4 MDa, podendo atingir até 10 MDa em determinadas circunstâncias.

Para além destas formas de alto peso molecular, também se verificam, em condições fisiológicas, cadeias mais curtas de AH, cuja massa molecular oscila entre menos de 10^3 Da e 10^6 Da (Pardue et al., 2008).

A sua síntese pode ser estimulada por diversos fatores de crescimento, como o fator de crescimento epidérmico ou o fator de crescimento dos queratinócitos. A modificação da expressão genética das HAS pode, por sua vez, conduzir a uma produção excessiva de AH, associada a determinados processos patológicos (Iaconisi et al., 2023).

O AH constitui um elemento fundamental da matriz extracelular em praticamente todos os tecidos do organismo. As concentrações mais elevadas observam-se no líquido sinovial, no humor vítreo e no cartilagem, conforme ilustrado na tabela 1 (Romagnoli & Belmontesi, 2008).

Num adulto saudável com cerca de 70 kg, estima-se que o corpo contenha aproximadamente 15 g de AH (Bhati et al., 2022).

Tabela 1. Distribuição do AH (Inspirado de Romagnoli & Belmontesi, 2008).

	Estruturas anatómicas	AH
Tecidos	Líquido sinovial	3500 mg/L
	Humor vítreo	200 mg/L
Espaço extracelular	Cartilagem	1200 mg/kg
	Pele	200 mg/kg
	Pulmão	150 mg/kg
Outros	Soro	0,05 mg/L
	Intracelular	Ausente
Todos os tecidos		200 mg/L

A degradação do AH ocorre essencialmente por dois mecanismos principais (figura 3): a ação enzimática das hialuronidases (HYAL-1 e HYAL-2), responsáveis pela fragmentação progressiva do AH até cadeias de cerca de 20 kDa, e a despolimerização inespecífica induzida pelas espécies reativas de oxigénio (ROS). Estima-se que aproximadamente 30 % do AH seja degradado localmente por estas vias, enquanto os restantes 70 % são eliminados através dos sistemas linfático e circulatório. Os fragmentos de baixo peso molecular (entre 5 e 70 kDa) são absorvidos com maior eficiência pelo organismo do que as formas poliméricas de elevado peso molecular (Marinho et al., 2021).

A renovação tecidual do AH é fortemente influenciada pela drenagem linfática e pelo metabolismo local, o que lhe confere uma semi-vida que pode variar entre 12 horas e alguns dias. Após a sua entrada na corrente sanguínea, a maior parte do AH é metabolizada no fígado e nos rins, sendo apenas uma pequena fração excretada na urina (Dahiya & Kamal, 2013).

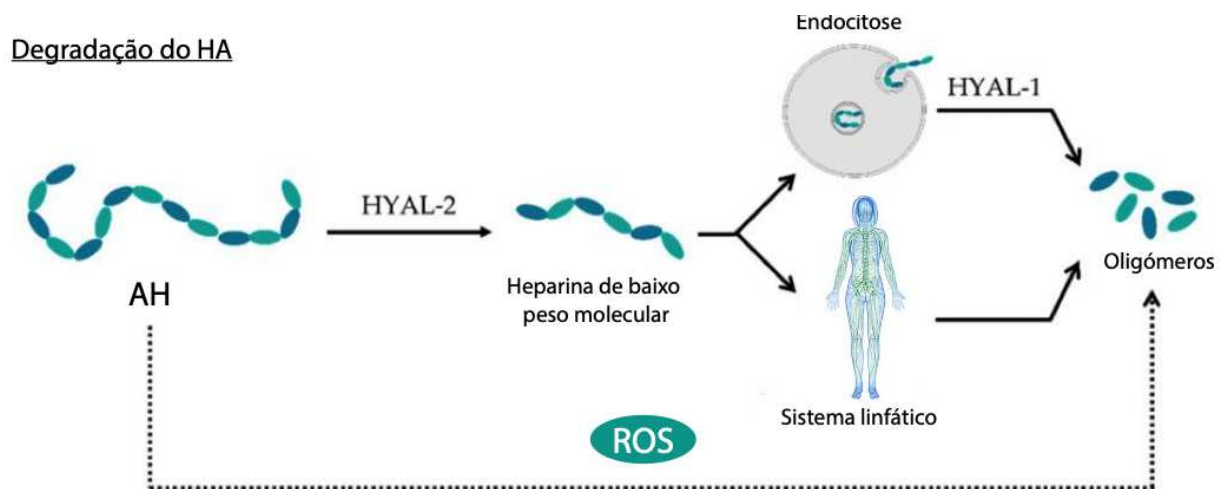


Figura 3. Degradação do AH (Inspirado de Marinho et al., 2021).

1.4 Propriedades fisiológicas do ácido hialurónico



Figura 4. Propriedades do AH (Inspirado de Dahiya & Kamal, 2013).

O AH possui diversas propriedades fisiológicas, conforme ilustrado na figura 4, que se detalham de seguida.

a) Natureza higroscópica

O AH é considerado uma das moléculas mais higroscópicas conhecidas. A sua estrutura química permite a formação de ligações de hidrogénio entre os grupos carboxilo e N-acetilo adjacentes quando em solução aquosa, conferindo-lhe rigidez conformacional e elevada capacidade de retenção de água (Casale et al., 2016).

Estima-se que 1 grama de AH seja capaz de reter até 6 litros de água. Esta propriedade faz do AH um excelente material lubrificante, absorvedor de choques e preenchimento de espaços, além de impedir a agregação de proteínas em ambientes específicos (Gupta et al., 2024).

Dessa forma, o AH protege os tecidos contra o stress mecânico, desempenhando um papel essencial como amortecedor fisiológico (Miglani et al., 2023).

b) Propriedades viscoelásticas

A estrutura do AH é estabilizada por ligações de hidrogénio entre monómeros adjacentes, restringindo a rotação da ligação glicosídica e conferindo-lhe rigidez estrutural (Dahiya & Kamal, 2013).

Forma-se assim uma rede dinâmica que permite a difusão de pequenas moléculas, ao passo que limita a movimentação de macromoléculas. Mesmo em estado viscoelástico, o AH mantém mobilidade molecular suficiente para interagir com proteínas, favorecendo a organização de estruturas superiores (Gupta et al., 2024).

Estas propriedades são particularmente relevantes na regeneração periodontal, permitindo a manutenção de espaços, proteção de superfícies e modulação de funções celulares. Além disso, o AH atua como barreira física à penetração de microrganismos, contribuindo para o controlo de infeções (Dahiya & Kamal, 2013).

A sua elevada viscosidade confere-lhe ainda propriedades lubrificantes, sendo amplamente utilizado em articulações e aplicações cosméticas (Miglani et al., 2023).

c) Efeito bacteriostático

Estudos indicam que a presença de AH, especialmente em concentrações médias a baixas, exerce um efeito bacteriostático notável sobre microrganismos como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella oris* e *Staphylococcus aureus*, agentes comuns em infeções periodontais (Dahiya & Kamal, 2013).

A aplicação de géis, membranas ou esponjas à base de AH durante procedimentos cirúrgicos reduz a contaminação microbiana, minimizando os riscos de infeção pós-operatória e promovendo uma regeneração tecidual mais eficiente (Gupta et al., 2024).

d) Biocompatibilidade e não antigénico

O AH é altamente biocompatível e não imunogénico, sendo bem tolerado pelos tecidos humanos sem desencadear respostas inflamatórias ou imunitárias (Gupta et al., 2024).

Modificações como a reticulação ou esterificação conferem-lhe uma consistência gelatinosa mais estável, adequada para o suporte celular (Bhati et al., 2022).

Estes biopolímeros, completamente biodegradáveis, promovem um ambiente propício à proliferação de fibroblastos, condrócitos e células estaminais mesenquimatosas, confirmando o seu potencial em medicina regenerativa (Vasvani et al., 2019).

e) Efeito anti-inflamatório

O AH apresenta propriedades anti-inflamatórias relevantes, contribuindo para a eliminação de moléculas bioativas associadas ao processo inflamatório, tais como prostaglandinas, metaloproteinases e outros mediadores inflamatórios (Bhati et al., 2022).

Adicionalmente, o AH pode induzir a produção de fatores de crescimento anti-inflamatórios por monócitos do sangue periférico. Contudo, a magnitude da sua ação anti-inflamatória depende diretamente do seu peso molecular. Enquanto o AH de elevado peso molecular exibe um efeito anti-inflamatório marcadamente benéfico, os seus fragmentos de menor peso molecular tendem a promover uma resposta pró-inflamatória (Bourguignon et al., 2011).

f) Efeito anti-edematoso

O AH exerce um efeito anti-edematoso, atribuído à sua ação osmótica, que favorece a redução da acumulação de fluido nos tecidos (Bhati et al., 2022).

Este efeito é complementado pela sua capacidade de estimular a cicatrização, sendo o AH amplamente utilizado como adjuvante em terapias mecânicas com vista à regeneração tecidular (Dahiya & Kamal, 2013).

g) Efeito antioxidante

O AH atua também como agente antioxidante, neutralizando espécies reativas de oxigénio (ROS). Esta ação contribui para preservar a integridade da matriz dos tecidos de granulação, promovendo uma regeneração mais eficiente e protegendo os tecidos contra danos oxidativos (Dahiya & Kamal, 2013).

1.5 Funções biológicas do ácido hialurônico

O AH exerce um papel essencial na modulação das suas funções biológicas e das interações celulares, sendo o seu efeito condicionado, em grande parte, pelo peso molecular (tabela 2). Em diferentes formas, o AH mantém-se indispensável durante o desenvolvimento embrionário e neonatal, atuando simultaneamente como suporte estrutural (andaime) e como mediador da sinalização celular. Além disso, contribui para a preservação da homeostase tecidual e regula o aparecimento e a progressão de diversos processos fisiopatológicos, incluindo alterações na angiogénese (Pardue et al., 2008).

Como ilustrado na figura 5, o AH de alto peso molecular liga-se de forma polivalente a hialaderinas extracelulares e a recetores de superfície celular, reforçando a integridade estrutural dos tecidos com baixa estimulação celular. Esta forma de AH tende ainda a formar bainhas pericelulares que inibem as interações célula-célula e célula-fator de crescimento. Por contraste, os fragmentos e oligómeros de AH de baixo peso molecular atuam como mediadores sinalizadores intracelulares, interagindo de forma monovalente com recetores específicos, como CD44, RHAMM ou TLR-4, promovendo a libertação de citocinas pró-inflamatórias (Orian-Rousseau, 2003).

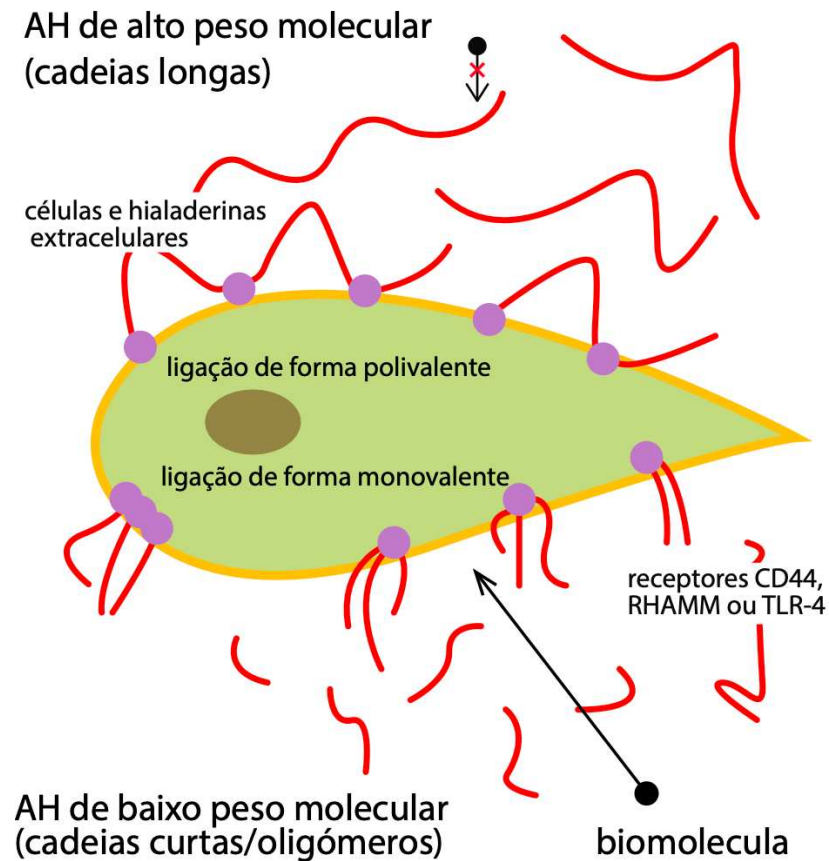


Figura 5. Interações do AH com células dependentes do seu tamanho (Inspirado de Pardue et al., 2008).

1.6 Eficácia na cicatrização e inflamação

a) Etapas de cicatrização e as suas particularidades no modelo periodontal

A cicatrização de feridas constitui um processo biológico complexo e dinâmico, essencial para restaurar a integridade tecidual após uma agressão. Desde o momento da lesão, desencadeia-se uma cascata de mecanismos celulares e moleculares, iniciada pela libertação de citocinas e fatores de crescimento provenientes do soro e das plaquetas ativadas (Politis et al., 2016).

Este processo divide-se classicamente em três fases principais:

- Fase inflamatória (≈ 3 dias): inicia-se com a formação de um coágulo que interrompe a hemorragia e atua como matriz provisória, ao mesmo tempo que liberta mediadores como TGF- β e PDGF. Estas substâncias atraem células do sistema imunitário, como neutrófilos e macrófagos, que eliminam os agentes patogénicos e regulam os primeiros passos da reparação (Pilloni et al., 2021).

- Fase proliferativa (≈ 15 dias): nesta fase, os fibroblastos ativados pelo FGF sintetizam colagénio e formam matriz extracelular, promovendo a angiogénese, enquanto os queratinócitos estimulados pelo EGF contribuem para a reepitelização (Li et al., 2002).
- Fase de remodelação: o colagénio imaturo (tipo III) é progressivamente substituído por colagénio tipo I, mais organizado e resistente, sob regulação de TGF- β e metaloproteinases da matriz (MMPs), conduzindo à maturação do tecido cicatricial (Almadani et al., 2021).

Este ciclo complexo leva à formação de uma cicatriz funcional, embora a pele nunca recupere totalmente a sua resistência inicial. Qualquer perturbação ao longo das fases envolvidas pode originar atrasos na cicatrização ou a formação de feridas crónicas (Bouchard P., 2015).

Como ilustrado na figura 6, o processo de cicatrização da pele difere significativamente daquele que ocorre no periodonto.

O periodonto, quando sujeito a agressões de natureza traumática, bacteriana, viral ou cirúrgica, desencadeia um processo de cicatrização destinado a preservar a integridade do órgão. Embora obedeça aos princípios gerais da reparação tecidual, este processo apresenta especificidades próprias, decorrentes da exposição contínua ao ambiente bacteriano, da diversidade celular envolvida (células ósseas, do ligamento periodontal e gengivais) e da interface entre tecidos distintos, como o conjuntivo vascularizado e estruturas mineralizadas como o cimento ou a dentina (Politis et al., 2016). A ferida pode surgir tanto por descontinuidade espontânea dos tecidos como por incisão cirúrgica. A reparação pode ocorrer por readerência, quando os tecidos gengivais se unem à superfície radicular após uma separação em condições de saúde periodontal, ou por nova aderência, quando a superfície radicular já foi exposta à patologia, como no tratamento de bolsas periodontais (Polimeni et al., 2006). Além disso, o coágulo formado separa dois tipos de tecido: de um lado, a superfície radicular, e do outro o epitélio, o tecido conjuntivo e o osso alveolar (Jansen et al., 1955).

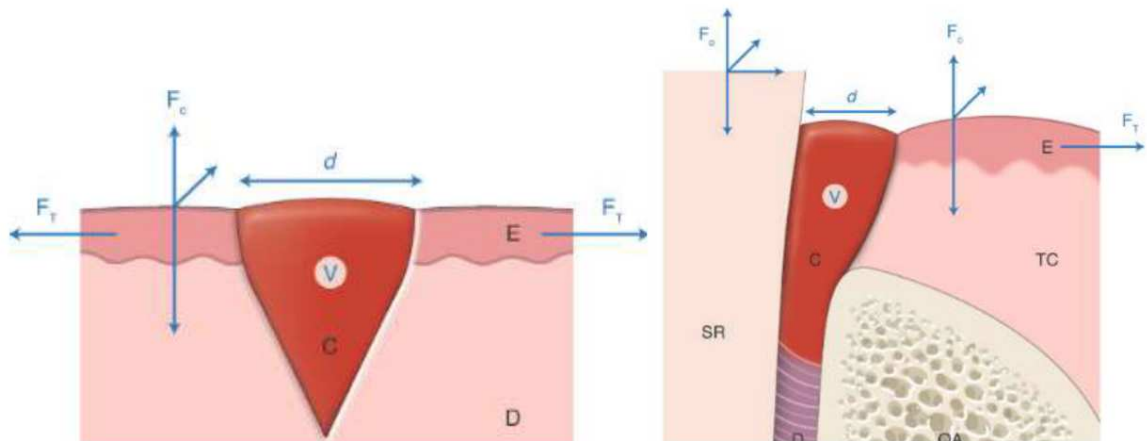


Figura 6. Cicatrização da pele vs cicatrização periodontal (Inspirado de Bouchard P., 2015).

Existem mecanismos gerais, comparáveis aos que intervêm na cicatrização de feridas, que se aplicam igualmente ao periodonto:

A cicatrização por primeira intenção ocorre quando a ferida é encerrada diretamente, por exemplo, através da utilização de suturas que aproximam os seus bordos. Nestes casos, a reparação é mais rápida e a perda tecidular tende a ser limitada (Marini et al., 2018).

A cicatrização por segunda intenção verifica-se quando existe uma perda significativa de tecido (ulceração, ferida aberta) ou na sequência de um procedimento cirúrgico com destruição tecidular, como sucede, por exemplo, em casos de periodontite (gengivectomia-gengivoplastia). Neste caso, a reparação é mais lenta e depende do volume do coágulo formado, bem como da distância entre os bordos da ferida (Jansen et al., 1955).

b) Papéis multifuncionais do ácido hialurônico nas diferentes fases da cicatrização

O AH é um polímero naturalmente presente na pele e nas mucosas, onde atua como um regulador maior da cicatrização ao modular a inflamação, a migração celular e a regeneração tecidular (Gupta et al., 2019). O seu peso molecular determina em parte a sua ação: sob a forma de alto peso molecular, o AH exerce um efeito anti-inflamatório e estabiliza os tecidos, enquanto, sob a forma de baixo peso molecular, estimula a proliferação celular e a angiogénese (tabela 2) (Tavianatou et al., 2019). Em cada fase da reparação, o AH favorece o recrutamento de neutrófilos, linfócitos e macrófagos através

da sua interação com recetores do tipo Toll-like, induzindo a libertação de mediadores tais como TGF- α e IL-1 β (Zamboni et al., 2018). Para além disso, os seus fragmentos de baixo peso molecular combinam-se à fibronectina, o que orientando a migração e a diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos e contribui para o depósito de colagénio.

À medida que a fase inflamatória diminui, o AH é degradado pela ação das hialuronidases, sendo subsequentemente substituído por colagénio, o que assegura o remodelamento progressivo do tecido (Zhu et al., 2016). Além disso, os queratinócitos interagem com o AH através do recetor CD44, regulando a reepitelização e o encerramento da ferida (figura 7). Graças ao seu carácter hidrófilo e às inúmeras possibilidades de modificação química, o AH pode ser utilizado sob a forma de géis, filmes ou cremes para promover a cicatrização, tanto de feridas cutâneas como de mucosas (Gupta et al., 2019). Assim, ao atuar sobre as suas propriedades e sobre o seu peso molecular, é possível otimizar a sua aplicação terapêutica, acelerando e melhorando todo o processo de reparação tecidular (Stern et al., 2006; Tavianatou et al., 2019).

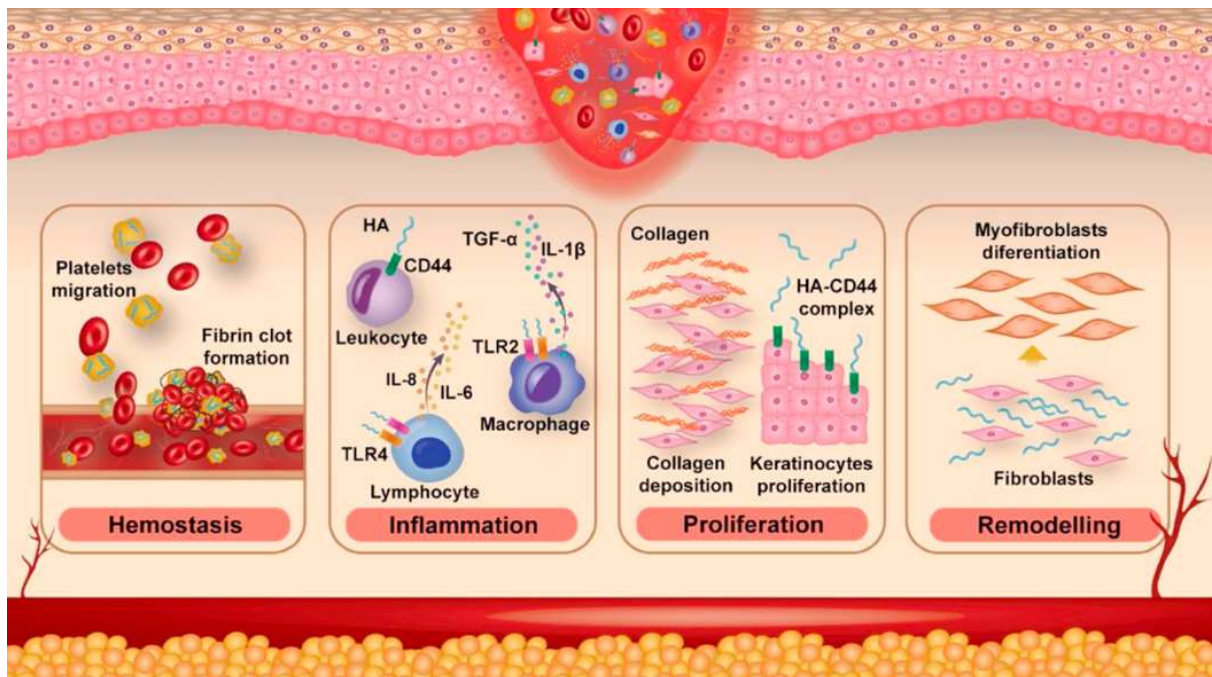


Figura 7. Principais papéis do AH no processo de cicatrização de feridas (Adaptado de Graça et al., 2020 – Anexo A).

Tabela 2. Diferenças entre AH de alto e baixo peso molecular

Tamanho do AH	Alvos/Interações	Funções / Efeitos biológicos
<p>AH de baixo peso molecular (oligómeros / cadeias curtas)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Sinaliza tecidos lesados (“sinal de alerta”) <ul style="list-style-type: none"> - Ativa e mobiliza células imuno-inflamatórias (macrófagos, leucócitos etc.) - Interage com recetores celulares (CD44, TLR-4, RHAMM etc.) (Pardue et al., 2008). - Atua sobre fibroblastos e células endoteliais durante regeneração / cicatrização (Ferguson et al., 2011). 	<ul style="list-style-type: none"> - Estimula a resposta inflamatória, promovendo a libertação de citocinas pró-inflamatórias e a secreção de enzimas degradantes. <ul style="list-style-type: none"> - Favorece a migração e proliferação de células endoteliais (angiogénese) (Zhao et al., 2016). - Reforça a fagocitose - Acelera a cicatrização e o remodelamento tecidual - Pode estar associado a efeitos pró-tumorais (Stern et al., 2006).
<p>AH de alto peso molecular (cadeias longas)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Liga-se a hialadherinas extracelulares - Envolve células embrionárias, tumorais ou endoteliais <ul style="list-style-type: none"> - Capta e neutraliza radicais livres - Interage com recetores de superfície de modo “protetor” (Stern et al., 2006). - Pode modular a ligação célula–fatores de crescimento (Pardue et al., 2008). 	<ul style="list-style-type: none"> - Mantém a integridade estrutural e a alta hidratação do tecido (Stern et al., 2006). - Ação anti-inflamatória. - Inibição ou desaceleração da angiogénese em certas condições. <ul style="list-style-type: none"> - Pode acelerar a diferenciação osteogénica e melhorar a biocompatibilidade (Zhao et al., 2016). - Reduz interações celulares excessivas ao “revestir” a superfície celular (Pardue et al., 2008).

2. O papel do AH enquanto adjuvante na abordagem não-cirúrgica das periodontites

2.1 Generalidades

A periodontite é uma doença inflamatória crônica que afeta cerca de 750 milhões de pessoas em todo o mundo, comprometendo o periodonto, o tecido de suporte dos dentes. Para além de poder levar diretamente à perda dentária, a periodontite está também associada a diversas patologias sistêmicas, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes *mellitus*, algumas infeções respiratórias, osteoporose, parto prematuro e baixo peso à nascença (Yost et al., 2015).

Uma higiene oral (HO) deficiente constitui o principal fator de risco para o desenvolvimento da periodontite, seguida pelo tabagismo e diabetes. A suscetibilidade genética, a nutrição inadequada e a idade avançada contribuem igualmente para agravar o quadro clínico. Em indivíduos infetados pelo VIH/SIDA, podem manifestar-se formas mais agressivas da doença, como a periodontite ulcerativa necrosante (Khan et al., 2015).

O modelo patogénico atual sugere que a disbiose da microbiota periodontal perturba a resposta imunitária do hospedeiro, desencadeando uma inflamação persistente (Yost et al., 2015).

Em condições saudáveis, a flora oral é composta maioritariamente por bactérias Gram-positivas, como *Streptococcus sanguinis* ou *Actinomyces spp.* No entanto, a progressão para gengivite e, posteriormente, para periodontite caracteriza-se por uma proliferação acentuada de bactérias Gram-negativas mais agressivas, destacando-se o denominado “complexo vermelho” (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*), reconhecido pela sua elevada virulência. Recentemente, um outro grupo bacteriano tem sido associado ao início das periodontites: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), sorotipo b (Fine et al., 2019). A persistência do processo inflamatório modifica o ambiente subgengival, aumenta a quantidade de fluido crevicular e favorece a expansão destes microrganismos, os quais potenciam a produção de mediadores pró-inflamatórios e agravam a destruição dos tecidos periodontais, em particular ao nível ósseo (Curtis et al., 2020).

Do ponto de vista terapêutico, o AH demonstra um efeito bacteriostático *in vitro* contra *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Prevotella oris*. Relativamente à inflamação, este composto contribui para a redução de diversos mediadores inflamatórios, promovendo assim a diminuição da HS. As formas de alto peso molecular exercem um efeito predominantemente protetor, ao passo que os fragmentos de baixo peso molecular parecem induzir uma resposta inflamatória (tabela 2). No contexto do tratamento não cirúrgico, o AH pode potencializar a redução da profundidade de sondagem (PS), embora o NIP se mantenha moderado (Bains et al., 2013).

De uma perspectiva global, o objetivo do tratamento periodontal consiste em eliminar ou limitar a colonização de espécies patogênicas, favorecendo simultaneamente aquelas compatíveis com o hospedeiro. É geralmente alcançada por meio de tratamento mecânico não cirúrgico (destartarização e instrumentação subgengival) e, quando indicado, através de tratamento periodontal cirúrgico. No entanto, alguns indivíduos não respondem favoravelmente a estas abordagens e continuam a perder NIP (Colombo et al., 2009).

O diagnóstico baseia-se numa avaliação clínica abrangente de todos os parâmetros periodontais, complementada por exame radiográfico. A gengivite, geralmente reversível, pode evoluir para periodontite, caracterizada pela formação de bolsas periodontais, perda de NIP, recessão gengival (RG) e risco de perda dentária. Bolsas com profundidade superior a 3 mm e hemorragia indicam atividade da doença; quando excedem os 7 mm, o risco de edentulismo aumenta significativamente (Khan et al., 2015).

Torna-se, assim, necessário estudar a utilização do AH nas abordagens não cirúrgicas, tanto ao nível dos tecidos moles como dos tecidos duros.

2.2 Nos tecidos moles

2.2.1 No tratamento periodontal

a) Definições

Na prática clínica, o AH destaca-se pela sua versatilidade, podendo apresentar-se sob diversas formas, como géis, folhas, malhas ou tubos. Trata-se de um composto

biodegradável, biocompatível e não antigênico, com propriedades cicatrizantes, anti-inflamatórias, angiogênicas, bacteriostáticas e osteoindutoras, que favorecem a reparação tecidual (Gupta et al., 2024).

No entanto, devido à natureza multifatorial da doença (gravidade inicial das lesões, hábitos como o tabagismo), algumas localizações mantêm-se ativas e requerem intervenções adicionais, como a reinstrumentação com agentes adjuvantes e/ou cirurgia periodontal (Citterio et al., 2021).

Nesse contexto, a utilização de antibióticos (AB) sistêmicos apresenta diversas limitações, como efeitos adversos, desenvolvimento de resistências bacterianas, baixa concentração no local da infecção e fraca penetração tecidual. Assim, os sistemas de administração local constituem uma alternativa eficaz, ao permitirem a aplicação direta do agente ativo no interior das bolsas periodontais, maximizando a eficácia terapêutica e minimizando os efeitos indesejáveis (El-Emam et al., 2024).

A eficácia destes tratamentos locais pode ser ainda potenciada pela combinação de agentes antimicrobianos (como a clorhexidina CHX, tetraciclina e metronidazol), agentes anti-inflamatórios e outros adjuvantes, incluindo métodos mecânicos e físicos (terapia fotodinâmica, jato de ar, laser) e agentes químicos (antissépticos e AB), com o objetivo de reduzir a PS e eliminar o biofilme (Gupta et al., 2024; Sahrman et al., 2009).

Entre estes agentes locais, o AH tem vindo a assumir um papel cada vez mais relevante, devido às suas múltiplas propriedades terapêuticas e à ausência dos inconvenientes associados aos tratamentos sistêmicos (Shirakata et al., 2024).

b) Protocolo de aplicação do AH

Até ao momento, não existe um protocolo claramente definido e publicado. Contudo, a maioria dos estudos realizados em pacientes com bolsas periodontais com PS ≥ 5 mm, segue geralmente a mesma sequência terapêutica (Polepalle et al., 2014):

- Anestesia local, se necessária,
- Desbridamento supra e subgingival,
- Hemóstase,

A utilização de ácido hialurônico em periodontologia

- Isolamento com rolos de algodão,
- Aplicação de gel de AH (imagem 8), geralmente Gengigel® 0,8% (Ricerfarma) através de seringa de 1 ml (imagem 9),
- Repetição do procedimento uma a duas vezes, com intervalos de cerca de uma semana, conforme os protocolos dos estudos,
- Instruções de HO fornecidas aos pacientes



Figura 8. Aplicação do gel de AH 0,8% após destaratarização e AR (Adaptado de Polepalle et al., 2014 – Anexo B).



Figura 9. Gel de AH 0,8% (Gengigel) em seringas pré-cheias com pontas flexíveis (Adaptado de Polepalle et al., 2014 – Anexo B).

Para as instruções pós-operatórias, recomenda-se que o paciente não ingira alimentos, não beba nem faça bochechos durante a primeira hora após a aplicação. Além

disso, deve evitar o uso de elixires ou irrigadores orais durante as 12 semanas subsequentes ao tratamento (El-Emam et al., 2024).

c) Resultados

O AH, utilizado como adjuvante no tratamento não cirúrgico periodontal das bolsas periodontais, revela resultados globalmente positivos, embora com alguma variabilidade entre os estudos. Vários estudos demonstraram melhorias estatisticamente significativas em parâmetros clínicos como a redução do HS, do NIP, da PS e dos índices gengival e de placa bacteriana (Ibraheem et al., 2020; Olszewska-Czyz et al., 2024).

Por outro lado, El-Emam et al. observaram um efeito limitado após uma única aplicação de AH a 0,2% em casos de periodontite em estágio II ou III, sem melhorias microbiológicas significativas (El-Emam et al., 2024).

Apesar disso, a revisão sistemática realizada por Davidopoulou et al. reforça, ainda assim, o interesse no AH, confirmando uma eficácia moderada a elevada na redução da inflamação gengival e na melhoria dos parâmetros clínicos periodontais, apesar de alguma heterogeneidade metodológica (Davidopoulou et al., 2022).

Em conclusão, o AH revela-se um adjuvante promissor no tratamento-não cirúrgico das bolsas periodontais, sendo, no entanto, necessárias mais investigações para otimizar a sua aplicação clínica (Davidopoulou et al., 2022; El-Emam et al., 2024).

2.2.2 Após uma extração dentária

a) Contexto

A extração cirúrgica dos terceiros molares, especialmente os localizados na mandíbula, é uma das intervenções orais mais frequentemente realizadas (Muñoz-Cámara et al., 2020). Apesar de atualmente ser um procedimento de rotina, continua associada a diversas complicações pós-operatórias, como dor, edema, alveolite ou até lesões nervosas (Alenazi et al., 2024). O trauma resultante do ato cirúrgico desencadeia uma reação inflamatória aguda, frequentemente responsável por trismo e limitações funcionais (De Souza et al., 2020). Com o intuito de minimizar estes efeitos adversos, têm sido

exploradas várias abordagens complementares, incluindo a crioterapia, a ozonoterapia ou a aplicação local de substâncias ativas no alvéolo (Muñoz-Cámara et al., 2020).

Entre essas opções, o AH tem vindo a despertar um interesse crescente, devido às suas propriedades cicatrizantes e regeneradoras (Kokash et al., 2023).

b) Procedimento cirúrgico

A intervenção tem início com a administração de anestesia local, com o intuito de garantir analgesia adequada e reduzir a ansiedade do paciente (Alenazi et al., 2024; Muñoz-Cámara et al., 2020).

Consoante a situação clínica, pode ser realizado um retalho mucoperiósteo, possibilitando a osteotomia e a avulsão dentária, com o objetivo de minimizar o traumatismo (Alenazi et al., 2024).

Após a irrigação do alvéolo, o AH pode ser aplicado localmente com o propósito de favorecer a cicatrização e a regeneração dos tecidos (Da Silva Bonatto et al., 2024).

Habitualmente, é prescrito um esquema analgésico e/ou AB no pós-operatório, sendo os pontos removidos ao fim de cerca de sete dias (Muñoz-Cámara et al., 2020).

Em alternativa à aplicação direta do AH na cavidade pós-extração, pode optar-se por um colutório antisséptico contendo H₂O₂/AH ou CHX, com o intuito de controlar a inflamação e prevenir infeções durante a primeira semana. O colutório com H₂O₂/AH revelou-se mais eficaz do que o CHX na redução da dor e na reepitelização, sem provocar efeitos adversos como a pigmentação dentária (Boccalari et al., 2024).

c) Resultados

O AH, sob a forma de gel ou colutório, tem demonstrado propriedades promissoras na redução da dor pós-operatória, na aceleração da cicatrização e na prevenção de infeções após extrações dentárias (Yang et al., 2020). Ensaios clínicos indicam que o AH pode ser tão eficaz quanto a CHX a 0,2% na prevenção da alveolite seca e no controlo da inflamação (Muñoz-Cámara et al., 2020). A sua aplicação tópica contribui ainda para a atenuação de sintomas como edema e trismo, particularmente nas primeiras 24 horas (Boccalari et al., 2024).

Este efeito parece estar associado à capacidade do AH de modular a resposta inflamatória e de estimular a angiogénese, promovendo uma reparação tecidual mais

eficaz (Alenazi et al., 2024). Além disso, a sua combinação com agentes como colagénio, chá verde ou peróxido de hidrogénio potencia a reepitelização e melhora os resultados clínicos (Kokash et al., 2023).

Certas populações, como os doentes com diabetes tipo 2, poderão igualmente beneficiar da aplicação tópica de AH, embora sejam necessários mais dados para confirmar esta hipótese (Ruggiero et al., 2024).

A nível clínico, a incorporação do AH nos protocolos terapêuticos representa uma abordagem inovadora, com potencial para melhorar significativamente o conforto e a qualidade de vida dos pacientes após a exodontia de terceiros molares inclusos (De Souza et al., 2020).

Contudo, subsistem limitações metodológicas em alguns estudos, nomeadamente o reduzido número de participantes, o curto período de acompanhamento e a escassez de análises histológicas, o que reforça a necessidade de investigações mais robustas para validar o seu potencial terapêutico (Alenazi et al., 2024; Olszewska-Czyz et al., 2024).

2.3 Nos tecidos duros

2.3.1 Nos defeitos infra-ósseos

a) Generalidades

A periodontite é uma doença inflamatória crónica que provoca a destruição progressiva dos tecidos de suporte dentário, frequentemente associada a lesões ósseas complexas denominadas defeitos infra-ósseos (Iorio-Siciliano et al., 2024). Estes defeitos manifestam-se sob a forma de cavidades verticais no osso alveolar, cujo fundo se localiza mais apicalmente do que a crista óssea (CO), segundo a classificação de Papapanou e Tonetti (Lang, 2000). A sua configuração depende do número de paredes ósseas remanescentes (de uma a três), da profundidade (considerando-se profundos os defeitos com ≥ 3 mm) e do ângulo formado com a superfície radicular, permitindo classificá-los como estreitos ou largos. Perante este tipo de lesões, os tratamentos cirúrgicos regenerativos têm demonstrado eficácia, embora se mantenham como técnicas invasivas e, por vezes, desconfortáveis para o doente (Ezer & Gunpinar, 2024).

Como alternativa, têm sido propostas abordagens não cirúrgicas, como o protocolo minimamente invasivo, baseado numa instrumentação mecânica minuciosa sem elevação de retalho, com o intuito de preservar os tecidos e minimizar os efeitos adversos (Iorio-Siciliano et al., 2024).

Contudo, a eficácia destas técnicas pode ser limitada nos defeitos mais profundos, o que leva à procura de adjuvantes biológicos. Entre estes, o gel de AH, aplicado localmente após a instrumentação, revela-se promissor pela sua capacidade de estimular a cicatrização e reduzir a PS, mantendo uma abordagem não cirúrgica (Ezer & Gunpinar, 2024).

b) Protocolo de aplicação do AH

Existem diversos protocolos para a aplicação não cirúrgica de gel de AH em bolsas periodontais, embora o procedimento seguido seja geralmente semelhante: o gel é aplicado localmente após o desbridamento mecânico minimamente invasivo, sem elevação de retalho nem suturas. Baseámo-nos em dois estudos recentes que recorreram a esta abordagem.

No primeiro, realizado com 38 participantes, foi utilizado um gel de AH reticulado (xHyA), injetado diretamente no defeito intraósseo com seringa estéril e cânula fina, imediatamente após a instrumentação subgingival. A área tratada foi deixada a cicatrizar espontaneamente, sem penso cirúrgico, sendo prescrita CHX a 0,12 % durante 14 dias e ibuprofeno em caso de desconforto (Iorio-Siciliano et al., 2024).

No segundo estudo, realizado com 36 participantes, recorreu-se a um gel de AH a 0,8%, aplicado da mesma forma e reaplicado quatro semanas mais tarde, mantendo-se uma abordagem totalmente não cirúrgica (figura 10). Os pacientes foram acompanhados durante 6 meses, com controlo regular da HO (Ezer & Gunpinar, 2024).



Figura 10. Aplicação do AH no defeito intra-ósseo (Adaptado de Ezer & Gunpinar, 2024 – Anexo C).

c) Discussão

O primeiro estudo realizado por Iorio-Siciliano et al. em 2024, avaliou a eficácia do xHyA como adjuvante do tratamento periodontal não cirúrgico de defeitos infra-ósseos moderados em doentes com periodontite. Neste ensaio clínico aleatorizado e controlado, 40 participantes foram distribuídos por dois grupos: um recebeu apenas o tratamento mecânico convencional, enquanto o outro beneficiou da aplicação local de xHyA após o mesmo protocolo. Decorridos seis meses, o grupo tratado com xHyA apresentou melhorias clínicas significativamente superiores, nomeadamente na PS, no NIP e no preenchimento ósseo radiográfico. Estes resultados sugerem que o xHyA pode constituir um adjuvante eficaz no tratamento não cirúrgico de defeitos periodontais infra-ósseos (Iorio-Siciliano et al., 2024).

Em 2024, Ezer e Gunpinar realizaram um ensaio clínico aleatorizado para avaliar a eficácia da aplicação local de um gel de AH a 0,8 % como adjuvante de um protocolo minimamente invasivo no tratamento de defeitos infra-ósseos periodontais com profundidade ≥ 3 mm. Ao fim de três meses, o grupo que recebeu AH apresentou melhorias significativas na redução da PS e no NIP. Contudo, estas diferenças deixaram de ser estatisticamente significativas aos seis meses. A RG foi inferior no grupo de teste, sugerindo um possível efeito protetor do AH sobre os tecidos moles. Não se observaram diferenças significativas no preenchimento ósseo radiográfico. Globalmente, o AH poderá proporcionar benefícios temporários no tratamento periodontal não cirúrgico de defeitos infra-ósseos, sobretudo na fase inicial da cicatrização (Ezer & Gunpinar, 2024).

2.3.2 Em implantologia oral

a) AH na regeneração óssea

Segundo a definição inicial proposta por Brånemark e colaboradores, a osteointegração corresponde a uma ligação direta, simultaneamente estrutural e funcional, entre o osso vivo organizado e a superfície de um implante submetido a carga. Atualmente, considera-se que um implante está osteointegrado quando permanece estável, sem movimento progressivo em relação ao osso com o qual se encontra em contacto direto (Adell et al., 1990).

Para assegurar uma função adequada e um resultado estético ótimo na substituição de um dente por uma coroa suportada por implante, é indispensável garantir uma largura suficiente de osso e de tecidos moles queratinizados (Adell et al., 1990).

Tal como referido anteriormente, o AH desempenha um papel benéfico na cicatrização após a extração dentária.

Uma revisão sistemática da literatura mostrou que, seis meses após a extração dentária, ocorrem frequentemente perdas ósseas significativas, com reduções da largura da crista entre 29 % e 63 % e da altura entre 11 % e 22 %, segundo estudos de reentrada cirúrgica (Tan et al., 2011). Esta remodelação óssea natural pode dificultar a colocação de implantes, exigindo estratégias de preservação ou procedimentos de aumento da crista alveolar. A combinação de um biomaterial ósseo bovino (BOB) com colagénio e AH demonstrou ser eficaz na manutenção da morfologia da crista alveolar após extrações dentárias complexas (Lee et al., 2021).

Um estudo adicional, conduzido por Ronsivalle et al. (2025), avaliou o papel do AH na preservação da crista alveolar quando utilizado em associação com xenoenxertos. Os resultados revelaram uma diminuição significativa da reabsorção óssea pós-extração nos locais tratados com esta combinação bem como uma qualidade óssea superior evidenciada na análise histológica. Esta sinergia parece potenciar a estabilidade dos enxertos e criar um ambiente mais favorável à regeneração tecidual. Não obstante, embora o AH apresente características promissoras na regeneração óssea, quer isoladamente quer em conjunto com materiais de enxerto, a evidência clínica atual permanece limitada (Ronsivalle et al., 2025).

b) No tratamento das doenças peri-implantares

A peri-implantite é uma infecção bacteriana que compromete os tecidos circundantes aos implantes dentários, caracterizando-se por inflamação localizada e perda progressiva do osso de suporte (Sanz & Chapple, 2012).

Em situações clínicas complexas, a descontaminação mecânica isolada pode revelar-se insuficiente para remover o biofilme, sobretudo devido à rugosidade da superfície dos implantes. O BOB é amplamente utilizado em técnicas regenerativas, graças à sua elevada estabilidade e capacidade osteocondutora (Rakašević et al., 2023).

Para otimizar os resultados e, simultaneamente, reduzir o recurso a AB, tem-se intensificado o interesse em moléculas com propriedades antimicrobianas não AB, como o AH (Ardizzoni et al., 2011).

Em 2024, Friedmann et al. realizaram um estudo prospetivo em doentes com o objetivo de avaliar a eficácia de matrizes de colagénio reticulado com ribose (MCRR), biofuncionalizadas com xHyA, no tratamento reconstrutivo de lesões peri-implantares de Classes I e III, num contexto de cicatrização transmucosa. Quinze implantes com peri-implantite moderada a severa foram intervencionados segundo um protocolo cirúrgico que incluiu descontaminação mecânica e química da superfície, aplicação tópica de xHyA e enxerto com uma MCRR parcialmente exposta, sem recobrimento completo do retalho. Decorridos 12 meses, registou-se uma redução significativa da PS de 7,2 mm para 3,2 mm e uma diminuição marcada da HS de 63 % para 10 % dos sítios. Radiograficamente, observou-se um preenchimento ósseo correspondente a 62,8 % da área original dos defeitos, com um ganho médio de altura óssea marginal de 1,02 mm. Os autores concluíram que a combinação de xHyA com MCRR representa uma abordagem cirúrgica simples, segura e potencialmente eficaz para a regeneração dos tecidos peri-implantares. Apesar dos resultados promissores, são necessários ensaios controlados com amostras maiores para confirmar estes achados (Friedmann et al., 2024).

Em 2023, Rakašević et al. realizaram um estudo clínico piloto, randomizado e controlado, com o objetivo de avaliar a eficácia de um tratamento regenerativo na peri-implantite através de BOB, isoladamente ou combinado com AH. Os resultados demonstraram que ambas as abordagens, com ou sem AH, proporcionaram melhorias clínicas significativas, nomeadamente na redução da PS e da HS, alcançando uma taxa de

sucesso terapêutico de 83 % dos implantes. Todavia, o grupo tratado com a combinação BOB + AH apresentou um ganho ósseo vertical significativamente superior, bem como maior estabilidade dos implantes, sugerindo um efeito favorável do AH na regeneração tecidual e na osteointegração secundária (Rakašević et al., 2023).

Estes dados indicam que o AH pode beneficiar a cicatrização e a regeneração óssea em torno dos implantes, melhorando a estabilidade e os resultados dos tratamentos regenerativos.

3. A utilização do AH para tratar uma sequela da periodontie

3.1 Generalidades

Nos casos em que o doente apresenta bolsas periodontais persistentes, com PS \geq 5 mm associadas a defeitos infra-ósseos, após terapia periodontal não cirúrgica, mantém boa HO, não é fumador e não apresenta patologias sistêmicas que contraindiquem a cirurgia, pode ser equacionado um tratamento cirúrgico regenerativo, com o objetivo de estabilizar a periodontite e/ou regenerar os defeitos ósseos (Kalimeri et al., 2024).

Por outro lado, na presença de RG com impacto estético e queixas de hipersensibilidade dentária e/ou defeitos mucogengivais, pode estar indicada cirurgia plástica periodontal. Diversas técnicas têm sido descritas para alcançar recobrimento radicular (RR) completo, nomeadamente o retalho de reposicionamento coronal (RRC), o retalho posicionado lateralmente e as técnicas de túnel (Mehta et al., 2022). A associação de um RRC a um enxerto de tecido conjuntivo subepitelial (ETCSE) é considerada o “gold standard”, pela sua previsibilidade e pelos resultados estéticos favoráveis (Shirakata et al., 2021). Todavia, quando se tratam múltiplas recessões, o volume de tecido necessário do sítio dador pode aumentar a morbidade e a dor pós-operatória, legitimando a procura de biomateriais alternativos, como a matriz dérmica acelular, as proteínas derivadas da matriz do esmalte (PDME) ou o plasma autólogo (Kalimeri et al., 2024).

Estudos recentes demonstram que, como complemento do RRC, o AH aumenta significativamente a taxa de RR completo (Shirakata et al., 2021).

Do ponto de vista clínico, o controlo das RG mantém-se essencial para prevenir complicações estéticas e funcionais, suscetíveis de se agravar com a idade (Daprile et al., 2007).

Embora a associação ETCSE + RRC seja altamente eficaz, o desconforto e a morbidade inerentes à colheita do enxerto permanecem um entrave para alguns doentes (Mehta et al., 2022). Assim, a utilização de AH como material adjuvante revela-se promissora para otimizar a cicatrização, atenuar a dor pós-operatória e estabilizar o tecido de granulação (Kalimeri et al., 2024).

Assim, torna-se necessário aprofundar a aplicação do AH nos tecidos moles periodontais; a secção seguinte aborda, portanto, as recessões gengivais.

3.2 Nos tecidos moles

3.2.1 Nas recessões gengivais

a) Definição

A RG define-se como a migração apical da margem gengival para uma posição situada apicalmente à junção amelo-cementária, expondo a superfície radicular do dente (Smith, 1997).

Pode apresentar-se de forma localizada ou generalizada, afetando uma ou várias faces dentárias, e resulta frequentemente de escovagem traumática, de fatores anatómicos dos tecidos moles (por exemplo, uma faixa estreita de mucosa queratinizada) ou de movimentos ortodônticos (Daprile et al., 2007). A exposição radicular daí decorrente pode provocar sensibilidade dentária, cáries radiculares e compromisso estético, levando os doentes a procurar tratamento (Mehta et al., 2022).

b) Protocolo de aplicação do AH

Existem várias técnicas descritas para a aplicação de AH; contudo, optou-se pela técnica operatória apresentada por Zucchelli et al. (Zucchelli et al., 2009).

Após anestesia local, realizam-se duas incisões de descarga oblíquas e divergentes, que se prolongam para além da linha mucogengival (Pilloni et al., 2018).

Uma incisão intrasulcular delimita duas papilas cirúrgicas externas, enquanto as incisões interproximais definem as papilas interdentárias. O retalho é inicialmente levantado em espessura parcial (imagem 11b) e, em seguida, em espessura total até à linha mucogengival, expondo 3–4 mm de osso. A partir desse ponto, a dissecação parcial facilita um deslocamento coronal passivo, mantendo as incisões verticais em espessura parcial. Uma vez eliminadas as inserções musculares, o retalho alcança a junção amelo-cementária, permanecendo estável (Zucchelli et al., 2009).

Deve ser realizado um ligeiro AR até cerca de 1 mm abaixo da CO, seguido de uma desepitelização minuciosa das papilas interdentárias anatómicas. Imediatamente antes da sutura, aplicou-se sobre a raiz um gel reticulado de AH de origem não animal (imagem 11c), altamente concentrado (16 mg/ml de AH reticulado e 2 mg/ml de AH natural), cuja reabsorção ocorre ao longo de várias semanas (Pilloni et al., 2018).

Este produto, fornecido em seringas esterilizadas, é aplicado sobre a superfície radicular exposta através de uma seringa equipada com agulha 23G, de acordo com as instruções do fabricante. Seguidamente, o retalho é deslocado coronalmente e suturado de modo a recobrir a junção amelo-cementária (Prato et al., 2005). As suturas iniciam-se com pontos simples nas incisões verticais, numa progressão ápico-coronal, para reduzir a tensão e facilitar o reposicionamento; por fim, procede-se a uma sutura contínua na margem coronal (imagem 11d). Foram utilizados fios monofilamento (nylon ou polipropileno) de 6-0 (De Sanctis & Zucchelli, 2007).

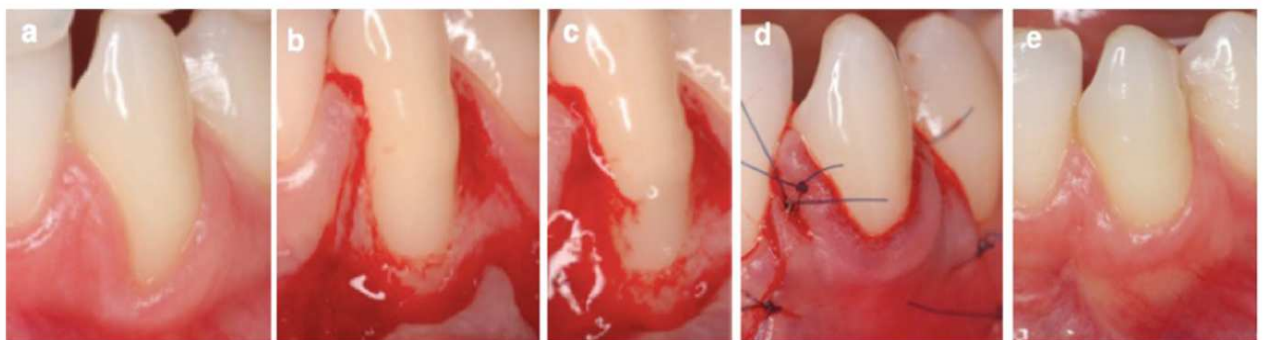


Figura 11. Demonstração do método cirúrgico num caso exemplar do grupo de teste (RRC + AH). **a)** Situação inicial: RG de classe I de Miller no 43. **b)** Levantamento do retalho. **c)** Aplicação do gel de AH. **d)** Sutura final. **e)** Avaliação aos 18 meses (Adaptado de Pilloni et al., 2018 – Anexo D).

c) Plano de cuidados e acompanhamento pós-cirúrgico

Após a cirurgia, recomenda-se, em geral, a toma de AB (amoxicilina durante 5 dias) associada a um analgésico ou a um anti-inflamatório, como o ibuprofeno (Rojas et al., 2022). O doente deve evitar alimentos quentes no primeiro dia, adotar uma dieta macia e mastigar do lado oposto durante a primeira semana (El-Sayed et al., 2011). A HO inclui o uso de uma escova macia e, por vezes, bochechos com solução salina ou CHX durante uma a três semanas (Rojas et al., 2022). A remoção das suturas realiza-se entre 7 e 14 dias. As reavaliações clínicas decorrem em vários momentos até aos 18 meses, sendo o controlo regular da placa indispensável para manter os resultados (Pilloni et al., 2018).

d) Resultados

Diversas investigações demonstraram que o AH, quando aplicado localmente, pode potenciar os efeitos da cirurgia periodontal, sobretudo no tratamento de periodontites crónicas e de RG. Num ensaio clínico randomizado e controlado, a aplicação de um gel de AH conduziu a melhorias significativas no NIP e na taxa de RR, quando comparada com a cirurgia periodontal realizada isoladamente. Esta melhoria traduziu-se também numa redução notável da PS e do índice de placa ao longo do tempo (El-Sayed et al., 2011).

Do ponto de vista clínico, uma revisão sistemática e meta-análise recentes sublinharam o interesse do AH em cirurgia mucogengival, nomeadamente pela sua capacidade de estimular a proliferação celular, a angiogénese e a cicatrização (Rojas et al., 2022). Além disso, outros estudos referem que, em recessões de Classe I de Miller, a utilização de AH associada a um RRC pode aumentar consideravelmente a probabilidade de se obter RR total (Bhati et al., 2022). Num ensaio clínico randomizado, observou-se uma taxa média de RR de 86,6 % no grupo tratado com AH, em comparação com 66,1 % no grupo de controlo, acompanhada de um ganho de inserção clínica igualmente significativo (Saxena et al., 2022).

Relativamente à largura de gengiva queratinizada e à gengiva inserida, o estudo mostrou que, aos 90 dias, ambos os parâmetros aumentaram tanto no grupo controlo como no grupo tratado com AH, sem diferenças estatisticamente significativas entre eles. Contudo, o AH continuou a evidenciar melhores resultados no RR e no NIP (Saxena et al., 2022).

Além disso, algumas revisões da literatura sugerem que o AH poderá constituir um substituto potencial do ETCSE. Embora os resultados a curto prazo em recessões de classe I e II sejam promissores, estes estudos estão limitados por amostras reduzidas e por um período de acompanhamento ainda insuficiente (Pierrat et al., 2022). Existem também protocolos terapêuticos que combinam AH com outros biomateriais. Por exemplo, a associação de AH a uma membrana reabsorvível de PLA/PGA alcançou uma taxa de recobrimento radicular de 92,93 % no tratamento de recessões múltiplas, superando os 77,77 % obtidos com o enxerto de tecido conjuntivo (Kasatwar et al., 2018).

Em conclusão, vários estudos convergem em demonstrar que a adição de AH ao RRC, ou a outras técnicas cirúrgicas periodontais, melhora a cicatrização, o NIP clínico e o RR, apresentando ainda um benefício potencial na estabilidade a curto prazo (Bhati et al., 2022). Todavia, continua a ser necessária a confirmação destes resultados através de ensaios de maior duração, envolvendo amostras mais extensas e em situações clínicas mais complexas (Pierrat et al., 2022).

3.3 Nos tecidos duros

3.3.1 Nos defeitos infra-ósseos

O tratamento periodontal não cirúrgico constitui a abordagem inicial na gestão da periodontite. Contudo, na presença de defeitos infra-ósseos profundos, esta terapia isolada nem sempre permite uma resolução completa, devido à persistência da inflamação e à destruição contínua dos tecidos de suporte (Mamajiwala et al., 2021). Nestes casos, está indicada uma intervenção cirúrgica regenerativa com o objetivo de restaurar os tecidos periodontais perdidos.

Os defeitos ósseos verticais contidos, especialmente os de duas ou três paredes, oferecem condições particularmente favoráveis à regeneração. Embora diversos materiais, como os enxertos ósseos e os PDME, tenham demonstrado resultados positivos, a sua utilização continua limitada por determinados constrangimentos clínicos e biológicos (Pilloni et al., 2021).

Neste contexto, o AH tem sido investigado como opção complementar no tratamento dos defeitos infra-ósseos (Mamajiwala et al., 2021; Vela et al., 2024).

a) Protocolo de aplicação do AH

A aplicação de AH em defeitos infra-ósseos é, na maioria dos estudos, precedida de cuidadosa desinfecção cirúrgica. Habitualmente procede-se à elevação de um retalho mucoperiósteo de espessura total, após incisões sulculares, permitindo acesso direto e completo ao defeito (Mamajiwala et al., 2021; Pilloni et al., 2021). Segue-se a remoção mecânica dos tecidos de granulação com curetas manuais e, pontualmente, instrumentos ultrassônicos. Antes da aplicação do gel, o leito cirúrgico é abundantemente irrigado com soro fisiológico estéril (Pilloni et al., 2021; Vela et al., 2024)

O AH é então aplicado diretamente no defeito através de seringa estéril, antes do encerramento do retalho. Diferentes preparações têm sido utilizadas, como o gel xHyA (Pilloni et al., 2021) ou o gel de AH a 0,8% (Gengigel® Prof) (Mamajiwala et al., 2021). Nenhum destes protocolos inclui enxerto ósseo ou membrana (Mamajiwala et al., 2021; Pilloni et al., 2021).

Os retalhos são reposicionados sem tensão e suturados com fios de sutura não reabsorvíveis (seda 4-0 ou monofilamento 5-0). A remoção dos pontos realiza-se entre o 7.º e o 10.º dia pós-operatório (Bhowmik & Rao, 2021).

O acompanhamento pós-operatório inclui a utilização de colutórios de CHX durante 1 a 2 semanas, a suspensão da escovagem na zona intervencionada pelo mesmo período, a prescrição de anti-inflamatórios não esteroides em caso de dor e, em determinados casos, AB (Mamajiwala et al., 2021; Vela et al., 2024).

b) Resultados

A aplicação de AH no tratamento de defeitos infra-ósseos tem evidenciado benefícios clínicos e radiográficos. Verificou-se uma melhoria significativa do NIP, e uma redução acentuada da PS, geralmente a partir dos primeiros 6 meses de acompanhamento, com manutenção dos resultados até 12 ou 24 meses (Mamajiwala et al., 2021; Rodríguez-Aranda et al., 2022; Vela et al., 2024).

Diversos estudos também referem um preenchimento ósseo radiográfico significativo quando o AH é utilizado isoladamente ou em associação com biomateriais, como a nano-hidroxiapatite, reforçando o seu potencial na regeneração dos tecidos periodontais (Bhowmik & Rao, 2021; Pilloni et al., 2021).

Os resultados clínicos obtidos com a aplicação de gel de AH revelaram-se comparáveis aos alcançados com biomoléculas amplamente reconhecidas, como as PDME, oferecendo, no entanto, um protocolo mais simples, sem necessidade de condicionamento da superfície radicular, nem de utilização de membranas ou enxertos ósseos (Vela et al., 2024).

O AH favorece uma cicatrização adequada dos tecidos moles e confere maior estabilidade periodontal, apresentando-se como uma opção terapêutica viável e acessível para o tratamento de defeitos infra-ósseos (Mamajiwala et al., 2021; Rodríguez-Aranda et al., 2022).

4. O contributo do AH na estética do sorriso

4.1 Nos sorrisos gengivais

a) Generalidades

O sorriso gengival (SG) define-se como uma exposição excessiva da gengiva, habitualmente superior a 2 ou 3 mm da margem gengival dos incisivos maxilares, durante o sorriso (Mazzuco & Hexsel, 2010). Embora não constitua uma condição patológica, pode causar desconforto estético e psicológico significativo nos pacientes (Angulo-Manzaneque et al., 2024). Entre os fatores implicados no seu aparecimento contam-se a hiperatividade dos músculos elevadores do lábio superior, alterações da erupção passiva, verticalidade excessiva do maxilar ou um lábio superior de comprimento reduzido (Vieira et al., 2022).

Entre as classificações propostas para o SG, a de Mercado-Rosso, ilustrada na figura 12, distingue três tipos principais consoante a causa predominante: défice de suporte tecidual (tipo 1); desequilíbrio entre a força muscular e a resistência dos tecidos (tipo 2); e hiperatividade dos músculos zigomáticos (tipo 3). Na imagem superior, o SG é atribuído à falta de suporte ósseo, associada a lábio superior fino, rugas periorais e colapso da ponta nasal. A imagem intermédia revela um desequilíbrio na força dos músculos elevadores, com lábio de espessura normal. Por fim, na imagem inferior, o SG resulta da hiperatividade dos músculos zigomáticos, que elevam os lábios e expõem os molares (Mercado-García et al., 2021).



Figura 12. Classificação do sorriso de Mercado-Rosso (Adaptado de Mercado-García et al., 2021 – Anexo E).

Uma avaliação minuciosa destes elementos estáticos e dinâmicos permite planejar um tratamento adequado, seja ele cirúrgico ou não (Angulo-Manzaneque et al., 2024).

Neste contexto, o AH impõe-se como uma opção terapêutica não invasiva cada vez mais reconhecida. Ao contrário da toxina botulínica, o AH não provoca paralisia muscular; atua antes por um mecanismo biomecânico de «miomodulação», atenuando a elevação exagerada do lábio durante o sorriso e preservando a expressão facial natural (Vieira et al., 2022). A injeção direcionada de AH, por vezes designada «reestruturação dinâmica», consiste em depositar o produto nos pontos de hiperfunção muscular ou de fragilidade tecidual, de modo a corrigir o excesso gengival aparente (Mercado-García et al., 2021). Esta abordagem pode melhorar a harmonia global do sorriso e incrementar o bem-estar psicossocial dos doentes, evitando intervenções cirúrgicas mais invasivas (Angulo-Manzaneque et al., 2024).

b) Protocolo de aplicação

Existem vários protocolos de aplicação de AH descritos na literatura para o tratamento do SG. Contudo, baseamo-nos num protocolo recente publicado em 2024 por Angulo-Manzaneque et al. (Angulo-Manzaneque et al., 2024).

O tratamento do SG com AH assenta num planeamento cuidadoso e num controlo rigoroso dos volumes injetados. Após explicar ao doente a natureza reversível do procedimento, o profissional pode propor anestesia tópica. O AH utilizado, habitualmente sob a forma de gel estéril reticulado, é injetado em pequenas quantidades em cada ponto (cerca de 0,1 ml), até alcançar um total de 1 ml por sessão (Angulo-Manzaneque et al., 2024). A injeção deve incidir principalmente na fossa piriforme, também designada fossa canina, bem como na espinha nasal anterior e na base do nariz, áreas onde se localizam os músculos responsáveis pela elevação excessiva do lábio. Antes de cada infiltração, a agulha é posicionada em contacto com a margem óssea ou na camada subcutânea superficial, procedendo-se a uma aspiração negativa durante alguns segundos para assegurar a ausência de um vaso sanguíneo na zona imediata. Os pontos de injeção distribuem-se de cada lado do filtro, junto aos dentes 13, 12, 11, 21, 22 e 23, nas áreas musculares mais ativas durante o sorriso. Após cada aplicação, pode exercer-se uma ligeira pressão manual para otimizar a difusão do gel e prevenir a formação de nódulos (Angulo-Manzaneque et al., 2024).

No final do procedimento, verifica-se a ausência de complicações imediatas, como hematoma significativo. Após uma a duas semanas, agendam-se consultas de seguimento e, posteriormente, em intervalos mais alargados (Mashhrawi et al., 2023).

As vantagens deste protocolo residem no ajuste preciso do volume de produto injetado em função da anatomia de cada indivíduo, bem como na possibilidade de preservar um aspeto natural do sorriso. O resultado alcançado mantém-se reversível e adaptável, permitindo retificações ou ajustes futuros em função da evolução clínica e das preferências estéticas do doente (Angulo-Manzaneque et al., 2024).

c) Resultados

Estudos recentes indicam que a injeção dirigida de AH na região do lábio superior permite reduzir, de forma eficaz, embora temporária, a exposição gengival (Angulo-Manzaneque et al., 2024). Menos invasiva do que a cirurgia ortognática ou a miotomia (secção parcial do músculo hiperativo), esta técnica assenta tanto num efeito mecânico ao

limitar a mobilidade do lábio através do volume injetado, como na miomodulação, ou seja, na regulação da atividade muscular sem provocar paralisia total (De Maio, 2018). O procedimento é reversível, bem tolerado e rapidamente executado, mas a duração do seu efeito é limitada. Observa-se frequentemente um reaparecimento parcial do SG por volta do sexto mês, em consonância com a biodegradabilidade do AH. Nesses casos, podem realizar-se novas aplicações para prolongar o benefício estético e manter um elevado grau de satisfação (Vieira et al., 2022).

4.2 Na regeneração das papilas interdentárias

a) Generalidades

A papila interdentária corresponde à porção gengival que preenche o espaço interproximal, logo abaixo do ponto de contacto (PC) dentário, sendo composta por tecido gengival queratinizado revestido por um epitélio escamoso estratificado (Becker et al., 2009).

A sua morfologia, triangular em 2D ou piramidal em 3D, depende estreitamente da CO subjacente, do PC e do formato dos dentes adjacentes (Kaur et al., 2024).

Quando está ausente, forma-se um “triângulo negro” pouco estético, que favorece a retenção de alimentos e pode afetar a fonação. Entre as causas, destacam-se a periodontite, o envelhecimento e intervenções iatrogénicas, entre outras (Makdisi et al., 2023). Para avaliar a papila, consideram-se três referências: o PC, a ponta da papila e a CO. A distância PC–CO é um indicador fiável da sua presença (Monnet-Corti et al., 2016).

Quando esta distância é menor ou igual a 5 mm (figura 13) e a altura da papila não ultrapassa 4 mm, pode equacionar-se uma intervenção cirúrgica de reconstrução papilar, com boa previsibilidade na eliminação do “triângulo negro”. Em contrapartida, se a distância entre a CO e o PC exceder 5 mm, recomenda-se prolongar apicalmente a zona de contacto, sem recurso a cirurgia, para melhorar a topografia da papila (Sánchez et al., 2017).



Figura 13. Sondagem com uma distância de 5mm entre CO-PC (Adaptado de Sánchez et al., 2017 – Anexo F).

b) Protocolo de aplicação do AH

Os “triângulos negros” podem ser tratados na zona dentária proximal (“branco”), mediante técnicas estéticas mais ou menos invasivas (facetadas, compósitos, etc.), ou na zona periodontal interproximal remanescente (“rosa”), através de intervenções cirúrgicas complexas. Dada a reduzida previsibilidade destes métodos, o AH, já validado em dermatologia, afirma-se em periodontologia como uma solução menos invasiva e promissora (Monnet-Corti et al., 2016).

De facto, Kaur et al. realizaram um estudo para avaliar o efeito de um gel de AH (figura 14) na perda de papila interdental (Kaur et al., 2024).



Figura 14. Seringa AH (Adaptado de Kaur et al., 2024 – Anexo G).

Neste estudo, apenas as papilas de classe I Nordland & Tarnow (distância PC-CO ≤ 5 mm) foram selecionadas para a injeção de AH.

Após uma destartarização meticulosa e um AR sob anestesia local, injeta-se entre 0,2 ml e 0,5 ml de gel de AH, aproximadamente 2–3 mm apicalmente à ponta da papila (figura 15), com a agulha orientada em sentido coronal. Após a injeção, recomenda-se ao paciente que não escove a área tratada durante 24 horas; findo esse período, retoma-se a HO normal, utilizando escova macia e técnica de Bass modificada (Kaur et al., 2024).



Figura 15. Injeção AH (Adaptado de Kaur et al., 2024 – Anexo G).

As consultas de controlo realizam-se ao fim de uma semana (imagem 16) e de quatro semanas (imagem 17), procedendo-se novamente à medição da altura e da área do “triângulo negro”. A evolução destes parâmetros, registada por um examinador independente, permite avaliar a regeneração da papila (Kaur et al., 2024).



Figura 16. Após 1 semana (Adaptado de Kaur et al., 2024 – Anexo G).



Figura 17. Após 4 semanas (Adaptado de Kaur et al., 2024 – Anexo G, sob licença CC BY 4.0).

c) Resultados

Vários trabalhos clínicos e revisões sistemáticas demonstraram que a injeção de AH constitui um método minimamente invasivo eficaz para restaurar o volume das papilas interdentárias e atenuar a aparência do “triângulo negro”. As investigações clínicas evidenciam uma redução notável da superfície “triângulo negro” logo na primeira semana, embora o efeito volumétrico venha a estabilizar-se ou a diminuir ligeiramente ao longo de um seguimento a curto prazo (Kaur et al., 2024; Makdisi et al., 2023; Sánchez et al., 2017).

Uma meta-análise indica uma diminuição média de 58 % dessa superfície, confirmando o potencial desta técnica para tratar défices papilares de pequenas dimensões, ou seja, quando a distância interproximal, entre o CO e o PC ≤ 5 mm (Makdisi et al., 2023; Sánchez et al., 2017).

No âmbito biológico, o AH participa ativamente na remodelação da matriz extracelular, estimulando a produção de colagénio pelos fibroblastos e contribuindo para uma regeneração tecidual mais duradoura (Monnet-Corti et al., 2016). Por fim, o procedimento é geralmente bem tolerado, apesar de uma dor e de um edema transitórios, e a satisfação estética dos doentes é, de modo geral, elevada (Bhati et al., 2022).

Estes resultados reforçam a utilização do AH como alternativa não cirúrgica para tratar défices papilares ligeiros, sublinhando a necessidade de estudos complementares para otimizar os protocolos e confirmar a durabilidade dos resultados (Makdisi et al., 2023; Sánchez et al., 2017).

5. Outras alternativas

Embora se possa considerar o gel de AH como um complemento valioso no tratamento das periodontites persistentes, é fundamental avaliar rigorosamente se este oferece vantagens adicionais em relação a outros agentes exógenos utilizados na prática clínica.

Um estudo realizado por Alqefari et al (2020), comparou a eficácia de um gel de AH com a de uma solução de CHX a 0,12 % no tratamento da gengivite induzida por placa. O grupo que utilizou AH aplicou o gel (Gengigel®) duas vezes por dia, enquanto o grupo da CHX efetuou bochechos de 30 segundos, também duas vezes diárias. Após três semanas de tratamento, ambos os grupos apresentaram redução significativa dos índices de placa, da inflamação gengival e da HS. A principal diferença entre os dois tratamentos reside nos seus modos de ação: o AH promove a cicatrização, formando um filme protetor sobre a gengiva e estimulando a reparação tecidual, sendo especialmente indicado para gengivites ligeiras a moderadas e apresentando perfil de segurança elevado; por outro lado, a CHX destaca-se pela sua ampla ação antimicrobiana e substantividade, atuando de forma prolongada na prevenção da formação de placa, embora possa originar efeitos adversos como coloração extrínseca dos dentes (Alqefari et al., 2020).

Assim, enquanto a CHX oferece uma ação imediata na redução do biofilme bacteriano, o AH evidencia o seu potencial como uma opção promissora para um controlo sustentável e seguro da gengivite induzida por placa (Alqefari et al., 2020).

Num ensaio clínico realizado por Vela et al. em 2024, foram tratados defeitos infra-ósseos por cirurgia periodontal regenerativa, recorrendo-se a uma abordagem de retalho único associados ao AH ou às PDME. Após 24 meses de seguimento, ambas as abordagens demonstraram melhorias clínicas significativas, nomeadamente redução da PS e ganho de NIP. Contudo, o grupo PDME evidenciou uma redução de PS significativamente superior, enquanto o grupo AH apresentou uma RG ligeiramente menos acentuada e uma percentagem maior de localizações com ganho de inserção até 3 mm. Não se registaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos relativamente ao HS. Em conclusão, as PDME confirmam a sua eficácia regenerativa amplamente comprovada, mas o AH, graças às suas propriedades biológicas, posiciona-

se como uma alternativa interessante, oferecendo resultados clinicamente relevantes em termos de PS e NIP, enquanto minimiza a RG (Vela et al., 2024).

Num outro ensaio clínico randomizado, realizado por Rodríguez-A et al em 2025, com um seguimento de 18 meses comparou-se o AH (Hyadent BG®, BioScience GmbH, Alemanha) com um PDME (Emdogain®, Straumann, Suíça) no tratamento de defeitos infra-ósseos. Ambos os biomateriais demonstraram resultados semelhantes na redução da PS, no ganho de NIP e no preenchimento ósseo radiográfico. Contudo, o AH provocou uma RG significativamente menor, permitiu um número superior de participantes com ganho de NIP ≥ 4 mm e revelou vantagens clínicas, como maior estabilidade tecidual, aplicação mais simples e eficácia prolongada. Assim, o AH surge como uma alternativa viável e esteticamente mais favorável, sobretudo em zonas anteriores (Rodríguez-A et al., 2025).

O AH apresenta-se como uma ferramenta terapêutica valiosa em periodontologia, graças à sua ação anti-inflamatória, à capacidade de promover a cicatrização e de favorecer a regeneração tecidual. A sua aplicação prática é simples e segura, destacando-se como alternativa ou complemento eficaz aos tratamentos convencionais. Apesar dos resultados promissores, reforça-se a necessidade de estudos clínicos de maior envergadura e de protocolos padronizados para validar e otimizar o seu uso.

De seguida, apresentam-se duas tabelas (tabelas 3 e 4) que resumem as principais aplicações, protocolos e benefícios do AH nos tecidos moles e duros, oferecendo uma visão global do seu impacto clínico.

Tabela 3. Resumo das aplicações do AH nos tecidos moles

Domínio / Indicação	Contexto / Objetivo	Forma & dose de AH	Passos-chave do protocolo	Benefícios
Periodontite – tratamento não cirúrgico	Bolsas ≥ 5 mm; reduzir PS/HS, ganhar NIP (Polepalle et al., 2014).	Gengigel® 0,8% (0,2–0,3 mL/sítio) (Polepalle et al., 2014).	Destartarização e AR → hemostase → injeção do gel de AH no fundo da bolsa (1–3 aplicações com intervalo de cerca de uma semana) (Polepalle et al., 2014).	<ul style="list-style-type: none"> • Redução do HS, NIP, PS e dos índices gengival e de placa bacteriana (Davidopoulou et al., 2022; El-Emam et al., 2024; Ibraheem et al., 2020; Olszewska-Czyz et al., 2024).
Pós-extração (3.º molares)	Cicatrização e regeneração tecidual.	Gel AH (Da Silva Bonatto et al., 2024) ou colutório H ₂ O ₂ /AH (Boccalari et al., 2024).	Anestesia local, irrigação → depósito intra-alveolar pós-exodontia (Da Silva Bonatto et al., 2024). Ou em vez de aplicar gel AH → elixires H ₂ O ₂ /AH ou CHX durante 1 semana (Boccalari et al., 2024).	<ul style="list-style-type: none"> • Reduz a dor pós-operatória, acelera a cicatrização e evita infecções após a extração. • Previne a alveolite seca, controla a inflamação e diminui edema e trismo, especialmente nas primeiras 24 horas (Alenazi et al., 2024; Boccalari et al., 2024; Muñoz-Cámara et al., 2020; Yang et al., 2020).
Recessões gengivais	RR (ETCSE + RRC).	Gel reticulado de AH (16 mg/ml de AH reticulado	Anestesia local → incisões → descolamento → AR, até cerca de 1 mm abaixo da CO	<ul style="list-style-type: none"> • RR com AH 86,6 % vs 66,1 % (Saxena et al., 2022).

		e 2 mg/ml de AH natural) (Pilloni et al., 2018).	→ desepitelização das papilas interdentárias anatómicas → aplicação na raiz dum gel reticulado de AH de origem não animal → suturas (Pilloni et al., 2018).	<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilidade ↓ • Melhora a cicatrização, o NIP clínica, a RR, PS e índices de placa (El-Sayed et al., 2011).
Papila interdentária	“Triângulo negro” = distância PC-CO ≤5 mm (Sánchez et al., 2017).	Gel AH (Kaur et al., 2024).	Injeção entre 0,2 ml e 0,5 ml de gel de AH. Aproximadamente 2–3 mm apicalmente à ponta da papila, com a agulha orientada em sentido coronal (Kaur et al., 2024).	<ul style="list-style-type: none"> • Eficaz na restauração do volume das papilas interdentárias e na redução da aparência do triângulo negro (Kaur et al., 2024; Makdisi et al., 2023; Sánchez et al., 2017). • Diminuição média de 58% da área (Makdisi et al., 2023). • Bem tolerado, apesar de uma dor e de um edema transitórios. • Satisfação estética dos pacientes é globalmente elevada (Bhati et al., 2022).
Sorriso gengival (estético)	Exposição excessiva da gengiva, > 2 ou 3 mm acima das	Anestesia tópica → AH sob a forma de um gel estéril e	Injeções na fossa piriforme e base nasal, assim como par a espinha nasal anterior e a base	<ul style="list-style-type: none"> • Permite reduzir, de forma eficaz, mas temporária, a exposição gengival (Angulo-Manzanaque et al., 2024).

	incisivas maxilares (Mercado-García et al., 2021).	reticulado (cerca de 0,1 mL), até se alcançar o total de 1 ml por sessão (Angulo-Manzaneque et al., 2024).	do nariz (Angulo-Manzaneque et al., 2024).	
Gengivite – comparação AH vs CHX	Inflamação induzida pela placa.	Gel Gengigel® ou CHX 2×/dia.	Aplicação tópica 2x/dia vs bochecho CHX 0,12 % 30 segundos (Alqefari et al., 2020).	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ índices de placa, da inflamação gengival & HS (Alqefari et al., 2020). • Sem pigmentação dentária com AH (Alqefari et al., 2020).
Defeitos infra-ósseos – comparação AH vs PDME	Defeitos ósseos verticais contidos.	Gel AH (Rodríguez-A et al., 2025; Vela et al., 2024).	Cirurgia periodontal regenerativa com retalho (Vela et al., 2024).	<ul style="list-style-type: none"> • Resultados semelhantes na ↓ PS, ganho de NIP e preenchimento ósseo (Rodríguez-A et al., 2025; Vela et al., 2024). • AH → ↓ RG, mais sítios com NIP \geq 4 mm (Rodríguez-A et al., 2025).

A utilização de ácido hialurónico em periodontologia

				<ul style="list-style-type: none">• AH → aplicação mais simples, maior estabilidade tecidual (Rodríguez-A et al., 2025).• PDME → maior redução de PS (Vela et al., 2024).• Sem diferenças no HS (Vela et al., 2024).
--	--	--	--	--

Tabela 4. Resumo das aplicações do AH nos tecidos duros

Domínio / Indicação	Contexto / Objetivo	Forma & dose de AH	Passos-chave do protocolo	Benefícios
Defeitos infra- ósseos mini- invasivos	Defeitos profundos ≥ 3 mm (Ezer & Gunpinar, 2024).	Gel de xHyA (Iorio-Siciliano et al., 2024) ou gel de AH 0,8% (Ezer & Gunpinar, 2024).	Instrumentação mini-invasiva sem elevação de retalho → injeção gel AH → não há suturas (Iorio-Siciliano et al., 2024) → reforço 4 semanas apenas para o gel 0,8% (Ezer & Gunpinar, 2024).	<ul style="list-style-type: none"> • Melhorias clínicas na PS, no NIP (Ezer & Gunpinar, 2024; Iorio-Siciliano et al., 2024) e no preenchimento ósseo radiográfico (Iorio-Siciliano et al., 2024). • RG menor (Ezer & Gunpinar, 2024).
Implantologia - Preservação da crista alveolar	Manter volume ósseo pós-extração.	AH reticulado + combinação de um BOB (Lee et al., 2021) ou AH + xenoenxerto (Ronsivalle et al., 2025).	Preservação alveolar + membrana.	<ul style="list-style-type: none"> • Ossificação ↑ • ↓ significativa da reabsorção óssea pós-extração (Ronsivalle et al., 2025).

<p>Implantologia - Peri-implantite</p>	<p>Defeitos classe I/III; regeneração (Friedmann et al., 2024).</p>	<p>xHyA + MCRR (Friedmann et al., 2024) ou BOB + AH (Rakašević et al., 2023).</p>	<p>Descontaminação mecânica e química dos implantes → aplicação tópica de xHyA → enxerto com uma MCRR parcialmente exposta, sem cobertura total pelo retalho (Friedmann et al., 2024).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ significativa da PS 4%, • ↓ HS 53%, (Friedmann et al., 2024; Rakašević et al., 2023). • Preenchimento ósseo médio de 62,8 % da área do defeito inicial, com um ganho vertical médio de 1,02 mm (Friedmann et al., 2024). • Ganho ósseo vertical superior e melhor estabilidade dos implantes (Rakašević et al., 2023).
<p>Defeitos infra-ósseos – cirurgia regenerativa</p>	<p>Defeitos ósseos verticais contidos, especialmente os de duas ou três paredes (Pilloni et al., 2021).</p>	<p>Gel xHyA ou gel de AH a 0,8 % (Gengigel®) (Mamajiwala et al., 2021).</p>	<p>Desinfecção cirúrgica → retalho total → remoção tecido de granulação → irrigação com soro fisiológico → gel xHyA (Pilloni et al., 2021) ou gel de AH 0,8 % (Gengigel®) → suturas não reabsorvíveis (Bhowmik & Rao, 2021).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Melhoria significativa no NIP • ↓ PS (Mamajiwala et al., 2021). • Preenchimento ósseo radiográfico significativo (Bhowmik & Rao, 2021; Pilloni et al., 2021).

III. CONCLUSÃO

O AH, pela multiplicidade das suas funções biológicas e fisiológicas, atua na modulação inflamatória, favorece a cicatrização, exerce ação bacteriostática e participa na remodelação tecidual. Desse modo, constitui-se uma ferramenta terapêutica de potencial notável em periodontologia.

Seja como adjuvante numa abordagem não cirúrgica com o objetivo de reduzir a PS e promover ganho de NIP, ou integrado em protocolos cirúrgicos com vista a otimizar a regeneração de tecidos duros e moles, o AH demonstra resultados clínicos promissores. De igual forma, destaca-se a sua aplicação em procedimentos estéticos, como a reconstrução das papilas interdentárias e a redução do SG, reforçando-se o seu potencial para melhorar a aparência global do sorriso.

Apesar da existência de abordagens terapêuticas clássicas já bem estabelecidas (como enxertos, membranas e biomateriais), o AH destaca-se, pelas suas propriedades versáteis e simplicidade de aplicação, como um complemento valioso ou mesmo um potencial substituto dessas mesmas estratégias.

Contudo, apesar dos resultados encorajadores, a utilização de AH em periodontologia continua limitada pelo tamanho das amostras estudadas e pela variabilidade dos protocolos de aplicação entre os estudos. Dessa forma, torna-se indispensável prosseguir com trabalhos de investigação com amostras de maiores dimensões e com períodos de acompanhamento mais prolongados, de modo a estabelecer protocolos padronizados passíveis de se observar, a longo prazo, a eficácia da utilização de AH.

Em conclusão, o AH apresenta-se como uma alternativa inovadora e complementar às abordagens convencionais, capaz de otimizar a regeneração tecidual e de melhorar simultaneamente os resultados estéticos e funcionais em periodontologia.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Adell, R., Eriksson, B., Lekholm, U., Brånemark, P. I., & Jemt, T. (1990). Long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. *PubMed*, 5(4), 347-359. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2094653>
- Alenazi, A., Alqhtani, N. R., Alghannam, S. S., Alghanim, A. M., Alasmari, M., Almalki, S., & Eid, M. K. (2024). Effect of Hyaluronic Acid on Socket Healing After Lower Impacted Third Molar Tooth Extraction in 40 Dental Patients. *Medical Science Monitor*, 30. <https://doi.org/10.12659/msm.945386>
- Almadani, Y. H., Vorstenbosch, J., Davison, P. G., & Murphy, A. M. (2021). Wound Healing : A Comprehensive review. *Seminars In Plastic Surgery*, 35(03), 141-144. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1731791>
- Alqefari J, Alsoweed F, Fathi W, Bilal R (2020). Clinical Efficacy of Hyaluronic Acid Gel Compared to Chlorhexidine Mouthwash in the Management of Plaque-Induced Gingivitis in Orthodontic Patients: A Clinical Trial. *Ec Dental Science*.
- Angulo-Manzanaque, G., Baus-Domínguez, M., Ruiz-De-León-Hernández, G., Serrera-Figallo, M., Torres-Lagares, D., & Aguilera, F. S. (2024). Evaluation of a New Technique of Gingival Smile Reduction after Hyaluronic Acid Infiltration : A Cohort Study Focusing on Gingival Exposure and Patient-Oriented Outcomes. *Dentistry Journal*, 12(10), 329. <https://doi.org/10.3390/dj12100329>
- Ardizzoni, A., Neglia, R. G., Baschieri, M. C., Cermelli, C., Caratozzolo, M., Righi, E., Palmieri, B., & Blasi, E. (2011). Influence of hyaluronic acid on bacterial and fungal species, including clinically relevant opportunistic pathogens. *Journal Of Materials Science Materials In Medicine*, 22(10), 2329-2338. <https://doi.org/10.1007/s10856-011-4408-2>
- Bains, V., Chauhan, A., Gupta, V., Singh, G., & Patil, S. (2013). Comparative analysis of hyaluronan gel and xanthan-based chlorhexidine gel, as adjunct to scaling and root planing with scaling and root planing alone in the treatment of chronic periodontitis : A preliminary study. *Contemporary Clinical Dentistry*, 4(1), 54. <https://doi.org/10.4103/0976-237x.111619>
- Bansal, J., Kedige, S., & Anand, S. (2010). Hyaluronic acid: A promising mediator for periodontal regeneration. In *Indian Journal of Dental Research* (Vol. 21, Issue 4, pp. 575–578). <https://doi.org/10.4103/0970-9290.74232>

- Becker, W., Gabitov, I., Stepanov, M., Kois, J., Smidt, A., & Becker, B. E. (2009). 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>
- Bhowmik, E., & Rao, D. C. (2021). Clinicoradiographic evaluation of hyaluronan-nano hydroxyapatite composite graft in the management of periodontal infrabony defects. *Journal Of Indian Society Of Periodontology*, 25(3), 220. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_453_20
- Bhati, A., Fageeh, H., Ibraheem, W., Fageeh, H., Chopra, H., & Panda, S. (2022). Role of hyaluronic acid in periodontal therapy (Review). *Biomedical Reports*, 17(5). <https://doi.org/10.3892/br.2022.1574>
- Boccalari, E., Khijmatgar, S., Occhipinti, C., Del Fabbro, M., Inchingolo, F., & Tartaglia, G. M. (2024). Effect of hydrogen peroxide and hyaluronic acid in mouth rinse after third molar extraction : a triple-blind parallel randomized controlled clinical trial. *PubMed*, 28(13), 3946-3957. https://doi.org/10.26355/eurrev_202407_36527
- Bouchard, P. (2015). Parodontologie & dentisterie implantaire (Vol. 1 : Médecine parodontale). *Lavoisier, Médecine, Sciences*.
- Bourguignon, L. Y. W., Wong, G., Earle, C. A., & Xia, W. (2011). Interaction of low molecular weight hyaluronan with CD44 and toll-like receptors promotes the actin filament-associated protein 110-actin binding and MyD88-NFκB signaling leading to proinflammatory cytokine/chemokine production and breast tumor invasion. *Cytoskeleton*, 68(12), 671-693. <https://doi.org/10.1002/cm.20544>
- Bukhari, S. N. A., Roswandi, N. L., Waqas, M., Habib, H., Hussain, F., Khan, S., Sohail, M., Ramli, N. A., Thu, H. E., & Hussain, Z. (2018). Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine : A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *International Journal Of Biological Macromolecules*, 120, 1682-1695. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.09.188>
- Burgoyne, R. D., & Morgan, A. (2003). Secretory granule exocytosis. *Physiological Reviews*, 83(2), 581-632. <https://doi.org/10.1152/physrev.00031.2002>
- 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. *International Journal Of Immunopathology And Pharmacology*, 29(4), 572-582. <https://doi.org/10.1177/0394632016652906>
- Citterio, F., Gualini, G., Chang, M., Piccoli, G. M., Giraudi, M., Manavella, V., Baima, G., Mariani, G. M., Romano, F., & Aimetti, M. (2021). Pocket closure and residual pockets after non-surgical periodontal therapy : A systematic review and meta-analysis. *Journal Of Clinical Periodontology*, 49(1), 2-14. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13547>
- Colombo, A. P. V., Boches, S. K., Cotton, S. L., Goodson, J. M., Kent, R., Haffajee, A. D., Socransky, S. S., Hasturk, H., Van Dyke, T. E., Dewhirst, F., & Paster, B. J. (2009). Comparisons of Subgingival Microbial Profiles of Refractory Periodontitis, Severe Periodontitis, and Periodontal Health Using the Human Oral Microbe Identification Microarray. *Journal Of Periodontology*, 80(9), 1421-1432. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090185>
- Curtis, M. A., Diaz, P. I., & Van Dyke, T. E. (2020). The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 83(1), 14-25. <https://doi.org/10.1111/prd.12296>
- Da Silva Bonatto, M., Da Silva Feltran, G., Barbosa, T. P., Pereira, D. A., De Souza Santos, S., Mendes, P. G. J., Pessoa, R. S. E., Bezerra, F. J. B., Zambuzzi, W. F., & De Oliveira, G. J. P. L. (2024). Green tea and hyaluronic acid gel enhance fibroblast activation and improves the gingival healing post-third molar extraction. *Scientific Reports*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57821-5>
- Dahiya, P., & Kamal, R. (2013). Hyaluronic acid : A boon in periodontal therapy. *North American Journal Of Medical Sciences*, 5(5), 309. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.112473>
- Daprile, G., Gatto, M. R., & Checchi, L. (2007). The Evolution of Buccal Gingival Recessions in a Student Population : A 5-Year Follow-Up. *Journal Of Periodontology*, 78(4), 611-614. <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060277>
- Davidopoulou, S., Kalfas, S., & Karakostas, P. (2022). Use of Hyaluronic Acid in Periodontal Disease Treatment : A Systematic Review. *The Journal Of Contemporary Dental Practice*, 23(3), 355-370. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10024-3308>
- De Maio, M. (2018). Myomodulation with Injectable Fillers : An Innovative Approach to Addressing Facial Muscle Movement. *Aesthetic Plastic Surgery*, 42(3), 798-814. <https://doi.org/10.1007/s00266-018-1116-z>

- De Sanctis, M., & Zucchelli, G. (2007). Coronally advanced flap : a modified surgical approach for isolated recession-type defects : Three-year results. *Journal Of Clinical Periodontology*, 34(3), 262 268. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2006.01039.x>
- De Souza, G. M., Elias, G. M., De Andrade, P. F. P., Sales, K. N. A., Galvão, E. L., & Falci, S. G. M. (2020). The Effectiveness of Hyaluronic Acid in Controlling Pain, Edema, and Trismus After Extraction of Third Molars : Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery*, 78(12), 2154.e1-2154.e12. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2020.07.005>
- El-Emam, E., Ezzat, O., & Almalahy, H. (2024). Efficacy of Locally Delivered Hyaluronic Acid Gel as an Adjunctive to Non-Surgical Management of Stage II or Stage III Periodontitis : A Randomized Controlled Trial with Microbiological Analysis. *Egyptian Dental Journal /Egyptian Dental Journal*, 70(1), 221 233. <https://doi.org/10.21608/edj.2023.240207.2729>
- El-Sayed, K. M. F., Dahaba, M. A., Aboul-Ela, S., & Darhous, M. S. (2011). 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>
- Ezer, U. G., & Gunpinar, S. (2024). Local application of 0.8 % hyaluronic acid gel as an adjunct to minimally invasive nonsurgical treatment of periodontal intrabony defects—A randomized clinical trial. *Journal Of Periodontal Research*. <https://doi.org/10.1111/jre.13331>
- Ferguson, E. L., Roberts, J. L., Moseley, R., Griffiths, P. C., & Thomas, D. W. (2011). Evaluation of the physical and biological properties of hyaluronan and hyaluronan fragments. *International Journal Of Pharmaceutics*, 420(1), 84 92. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.08.031>
- Fine, D. H., Patil, A. G., & Velusamy, S. K. (2019). Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa) Under the Radar : Myths and Misunderstandings of Aa and Its Role in Aggressive Periodontitis. *Frontiers In Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00728>
- Friedmann, A., Jung, R., Bilhan, H., Ghawi-Begovic, H. A., Kauffmann, F., & Diehl, D. (2024). Reconstructive surgical therapy of peri-implant defects with ribose cross-linked collagen matrix and crosslinked hyaluronic acid – a prospective case series.

- Clinical Oral Investigations*, 28(10). <https://doi.org/10.1007/s00784-024-05942-6>
- Gall, Y. (2010). Acide hyaluronique : structure, métabolisme et implication dans la cicatrisation. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 137, S30 S39. [https://doi.org/10.1016/s0151-9638\(10\)70007-7](https://doi.org/10.1016/s0151-9638(10)70007-7)
- Graça, M. F., Miguel, S. P., Cabral, C. S., & Correia, I. J. (2020). Hyaluronic acid—Based wound dressings : A review. *Carbohydrate Polymers*, 241, 116364. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116364>
- Gupta M., Khatri M., Bansal M. (2024). Rôle de l'acide hialuronique en dentisterie. *Éditions Notre Savoir*, 32-34, 47.
- Gupta, R. C., Lall, R., Srivastava, A., & Sinha, A. (2019). Hyaluronic Acid : Molecular Mechanisms and Therapeutic Trajectory. *Frontiers In Veterinary Science*, 6. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00192>
- Iaconisi, G. N., Lunetti, P., Gallo, N., Cappello, A. R., Fiermonte, G., Dolce, V., & Capobianco, L. (2023). Hyaluronic Acid : A Powerful Biomolecule with Wide-Ranging Applications—A Comprehensive Review. *International Journal Of Molecular Sciences*, 24(12), 10296. <https://doi.org/10.3390/ijms241210296>
- Ibraheem, L., Abdulhameed, B., Ali, W., & Dhafer, A. (2020). The effect of Hyaluronic Acid as an Adjunct after Scaling and Root Planning in the Treatment of Chronic Periodontitis. *Indian Journal Of Public Health Research & Development*. <https://doi.org/10.37506/ijphrd.v11i10.11174>
- Iorio-Siciliano, V., Blasi, A., Mauriello, L., Salvi, G. E., Ramaglia, L., & Sculean, A. (2024). Non-Surgical Treatment of Moderate Periodontal Intrabony Defects With Adjunctive Cross-Linked Hyaluronic Acid : A Single-Blinded Randomized Controlled Clinical Trial. *Journal Of Clinical Periodontology*. <https://doi.org/10.1111/jcpe.14078>
- Jansen, M., Coppes, L., & Verdenius, H. W. (1955). The Healing of Periodontal Wounds in Dogs. *The Journal Of Periodontology*, 26(4), 292 300. <https://doi.org/10.1902/jop.1955.26.4.292>
- Kalimeri, E., Rocuzzo, A., Stähli, A., Oikonomou, I., Berchtold, A., Sculean, A., & Kloukos, D. (2024). Adjunctive use of hyaluronic acid in the treatment of gingival recessions : a systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 28(6). <https://doi.org/10.1007/s00784-024-05701-7>

- Kasatwar, A., Nandanwar, J., Bhongade, M., Puri, S., Dhadse, P., & Datir, M. (2018). Comparison of effectiveness of hyaluronic acid in combination with polylactic acid/polyglycolic acid membrane and subepithelial connective tissue graft for the treatment of multiple gingival recession defects in human : A clinical study. *Journal Of Datta Meghe Institute Of Medical Sciences University*, 13(1), 48. https://doi.org/10.4103/jdmimsu.jdmimsu_39_18
- Kaur, A., Waghmare, P. W., Dodwad, V., Patil, V., Mukul, M., & Husain, R. (2024). Evaluation of Interdental Papilla Regeneration Using Injectable Hyaluronic Acid : A Clinical Study. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.64510>
- Khan, S. A., Kong, E. F., Meiller, T. F., & Jabra-Rizk, M. A. (2015). Periodontal diseases : bug induced, host promoted. *PLoS Pathogens*, 11(7), e1004952. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004952>
- Kokash, M., Darwich, K., & Ataya, J. (2023). The effect of hyaluronic acid addition to collagen in reducing the trismus and swelling after surgical extraction of impacted lower third molars : a split-mouth, randomized controlled study. *Clinical Oral Investigations*, 27(8), 4659 4666. <https://doi.org/10.1007/s00784-023-05092-1>
- Lang, N. P. (2000). Focus on intrabony defects – conservative therapy. *Periodontology* 2000, 22(1), 51 58. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0757.2000.2220105.x>
- Lee, J., Chu, S., Amara, H. B., Song, H., Son, M., Lee, J., Kim, H., Koo, K., & Rhyu, I. (2021). Effects of hyaluronic acid and deproteinized bovine bone mineral with 10 % collagen for ridge preservation in compromised extraction sockets. *Journal Of Periodontology*, 92(11), 1564 1575. <https://doi.org/10.1002/jper.20-0832>
- Li, J., Zhang, Y., & Kirsner, R. S. (2002). Angiogenesis in wound repair : Angiogenic growth factors and the extracellular matrix. *Microscopy Research And Technique*, 60(1), 107 114. <https://doi.org/10.1002/jemt.10249>
- Makdisi, J., Akbari, S., Zayeri, F., Aslroosta, H., & Yaghobee, S. (2023). Frontiers in Dentistry Application of Hyaluronic Acid for Treatment of Interdental Papillary Deficiency: A Systematic Review and Meta-Analysis.
- 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>

- Marini, L., Rojas, M. A., Sahrman, P., Aghazada, R., & Pilloni, A. (2018). Early Wound Healing Score : a system to evaluate the early healing of periodontal soft tissue wounds. *Journal Of Periodontal & Implant Science*, 48(5), 274. <https://doi.org/10.5051/jpis.2018.48.5.274>
- Marinho, A., Nunes, C., & Reis, S. (2021). Hyaluronic Acid : A Key Ingredient in the Therapy of Inflammation. *Biomolecules*, 11(10), 1518. <https://doi.org/10.3390/biom11101518>
- Mashhrawi, Y. M. A., AlNojaidi, T. F., Alkhalidi, R. A., Alshami, N. S., & Alhadlaq, A. S. (2023). Awareness and Knowledge of the Adverse Effects of Dermal Fillers Among the Saudi Population : A Cross-Sectional Study. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.40322>
- Mazzuco, R., & Hexsel, D. (2010). Gummy smile and botulinum toxin : A new approach based on the gingival exposure area. *Journal Of The American Academy Of Dermatology*, 63(6), 1042-1051. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.02.053>
- Mehta, V., Kaçani, G., Moaleem, M. M. A., Almohammadi, A. A., Alwafi, M. M., Mulla, A. K., Alharbi, S. O., Aljayyar, A. W., Qeli, E., Toti, Ç., Meto, A., & Fiorillo, L. (2022). Hyaluronic Acid : A New Approach for the Treatment of Gingival Recession—A Systematic Review. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, 19(21), 14330. <https://doi.org/10.3390/ijerph192114330>
- Mercado-García, J., Rosso, P., Gonzalez-García, M., Colina, J., & Fernández, J. M. (2021). Gummy Smile : Mercado-Rosso Classification System and Dynamic Restructuring with Hyaluronic Acid. *Aesthetic Plastic Surgery*, 45(5), 2338-2349. <https://doi.org/10.1007/s00266-021-02169-8>
- Meyer, K., & Palmer, J. W. (1934). The polysaccharide of the vitreous humor. *Journal Of Biological Chemistry*, 107(3), 629-634. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)75338-6](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)75338-6)
- Miglani, A., Vishnani, R., Reche, A., Buldeo, J., & Wadher, B. (2023). Hyaluronic Acid : Exploring Its Versatile Applications in Dentistry. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.46349>
- Monnet-Corti V, Missika P, Monsenego P, Delobel P. (2016). L'injection d'un gel d'acide hyaluronique pour repulper les papilles interdentaires ? *L'information dentaire* n° 30.

- Muñoz-Cámara, D., Pardo-Zamora, G., & Camacho-Alonso, F. (2020). Postoperative effects of intra-alveolar application of 0.2 % chlorhexidine or 1 % hyaluronic acid bioadhesive gels after mandibular third molar extraction : a double-blind randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, 25(2), 617 625. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03522-y>
- Olszewska-Czyz, I., Michalak, E., & Dudzik, A. (2024). A Three-Month Clinical Trial on the Efficacy of Hyaluronic Acid Adjunctive Non-Surgical Therapy for Periodontitis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomedicines*, 12(11), 2516. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12112516>
- Orian-Rousseau, V. (2003). CD44, un régulateur de la croissance et de l'invasion cellulaire. *Médecine/Sciences*, 19(4), 405 407. <https://doi.org/10.1051/medsci/2003194405>
- Pardue, E. L., Ibrahim, S., & Ramamurthi, A. (2008). Role of hyaluronan in angiogenesis and its utility to angiogenic tissue engineering. *Organogenesis*, 4(4), 203 214. <https://doi.org/10.4161/org.4.4.6926>
- Pierrat V, Bravard M, Diarra A, Agossa K (2022). L'acide hyaluronique, comme adjuvant du traitement des récessions gingivales Bonus ou effet de mode ? *L'information dentaire n° 44*.
- Pilloni, A., Rojas, M. A., Marini, L., Russo, P., Shirakata, Y., Sculean, A., & Iacono, R. (2021). Healing of intrabony defects following regenerative surgery by means of single-flap approach in conjunction with either hyaluronic acid or an enamel matrix derivative : a 24-month randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, 25(8), 5095 5107. <https://doi.org/10.1007/s00784-021-03822-x>
- Pilloni, A., Schmidlin, P. R., Sahrman, P., Sculean, A., & Rojas, M. A. (2018). Effectiveness of adjunctive hyaluronic acid application in coronally advanced flap in Miller class I single gingival recession sites : a randomized controlled clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, 23(3), 1133 1141. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2537-4>
- Polimeni, G., Xiropaidis, A. V., & Wikesjö, U. M. E. (2006). Biology and principles of periodontal wound healing/regeneration. *Periodontology 2000*, 41(1), 30 47. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0757.2006.00157.x>
- Polepalle, T., Srinivas, M., Swamy, N., Aluru, S., Chakrapani, S., & Chowdary, B. (2014). Local delivery of hyaluronan 0.8 % as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis : A clinical and microbiological

- study. *Journal Of Indian Society Of Periodontology*, 19(1), 37. <https://doi.org/10.4103/0972-124x.145807>
- Politis, C., Schoenaers, J., Jacobs, R., & Agbaje, J. O. (2016). Wound Healing Problems in the Mouth. *Frontiers In Physiology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00507>
- Prato, G. P. P., Baldi, C., Nieri, M., Franseschi, D., Cortellini, P., Clauser, C., Rotundo, R., & Muzzi, L. (2005). Coronally Advanced Flap : The Post-Surgical Position of the Gingival Margin Is an Important Factor for Achieving Complete Root Coverage. *Journal Of Periodontology*, 76(5), 713 722. <https://doi.org/10.1902/jop.2005.76.5.713>
- Rakašević, D., Šćepanović, M., Mijailović, I., Mišić, T., Janjić, B., Soldatović, I., & Marković, A. (2023). Reconstructive Peri-Implantitis Therapy by Using Bovine Bone Substitute with or without Hyaluronic Acid : A Randomized Clinical Controlled Pilot Study. *Journal Of Functional Biomaterials*, 14(3), 149. <https://doi.org/10.3390/jfb14030149>
- Rodríguez-A, M., Montiel-Company, J. M., Alpiste-Illueca, F., Rodríguez-A, L., Paredes-Gallardo, V., & López-Roldán, A. (2025). Comparison of crosslinked hyaluronic acid vs. enamel matrix derivative for periodontal regeneration : an 18-month follow-up randomized clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, 29(4). <https://doi.org/10.1007/s00784-025-06278-5>
- Rodríguez-Aranda, M., Iborra-Badia, I., Alpiste-Illueca, F., & López-Roldán, A. (2022). Hyaluronic acid for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. A systematic review. *Dentistry Review*, 2(3), 100057. <https://doi.org/10.1016/j.dentre.2022.100057>
- Rojas, M. A., Marini, L., Sahrman, P., & Pilloni, A. (2022). Hyaluronic Acid as an Adjunct to Coronally Advanced Flap Procedures for Gingival Recessions : A Systematic Review and Meta—Analysis of Randomized Clinical Trials. *Journal Of Personalized Medicine*, 12(9), 1539. <https://doi.org/10.3390/jpm12091539>
- Romagnoli, M., & Belmontesi, M. (2008). Hyaluronic acid–based fillers : theory and practice. *Clinics In Dermatology*, 26(2), 123 159. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2007.09.001>
- Ronsivalle, V., Santonocito, S., Giudice, R., Bocchieri, S., Didomenico, S., & Cicciù, M. (2025). The Role of Hyaluronic Acid in Alveolar Ridge Preservation : A Systematic Review of Its Biological and Regenerative Potential According to

- PRISMA Guidelines and the Cochrane Handbook. *Biomedicines*, 13(2), 451. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13020451>
- Ruggiero, T., Carossa, M., Camisassa, D., Bezzi, M., Rivetti, G., Nobile, V., & Pol, R. (2024). Hyaluronic Acid Treatment of Post-Extraction Tooth Socket Healing in Subjects with Diabetes Mellitus Type 2 : A Randomized Split-Mouth Controlled Study. *Journal Of Clinical Medicine*, 13(2), 452. <https://doi.org/10.3390/jcm13020452>
- Sahrman, P., Puhan, M. A., Attin, T., & Schmidlin, P. R. (2009). Systematic review on the effect of rinsing with povidone-iodine during nonsurgical periodontal therapy. *Journal Of Periodontal Research*, 45(2), 153 164. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2009.01232.x>
- Sahni, J., Talegaonkar, S., Tariq, M., Ahmad, Z., Ali, J., Baboota, S., & Iqbal, Z. (2012). Treatment modalities and evaluation models for periodontitis. *International Journal Of Pharmaceutical Investigation*, 2(3), 106. <https://doi.org/10.4103/2230-973x.104394>
- Sánchez, D. C., Ocampo, B. R. Y., & Chirino, C. A. E. (2017). Use of hyaluronic acid as an alternative for reconstruction of interdental papilla. *Revista Odontológica Mexicana Órgano Oficial de la Facultad de Odontología UNAM*, 21(3), e199 e207. <https://doi.org/10.1016/j.rodex.2017.09.017>
- Sanz, M., & Chapple, I. L. (2012). Clinical research on peri-implant diseases : consensus report of Working Group 4. *Journal Of Clinical Periodontology*, 39(s12), 202 206. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.2011.01837.x>
- Saxena, A., Bhusari, P., Singh, A., Nagi, R., & Chaturvedi, S. S. (2022). Coronally advanced flap with and without hyaluronic acid (HYALOSS) for the treatment of gingival recession – a randomized clinical trial. *Journal Of Oral Medicine And Oral Surgery*, 28(4), 48. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2022034>
- Shirakata, Y., Nakamura, T., Kawakami, Y., Imafuji, T., Shinohara, Y., Noguchi, K., & Sculean, A. (2021). Healing of buccal gingival recessions following treatment with coronally advanced flap alone or combined with a cross-linked hyaluronic acid gel. An experimental study in dogs. *Journal Of Clinical Periodontology*, 48(4), 570 580. <https://doi.org/10.1111/jcpe.13433>
- Smith, R. G. (1997). Gingival recession Reappraisal of an enigmatic condition and a new index for monitoring. *Journal Of Clinical Periodontology*, 24(3), 201 205. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051x.1997.tb00492.x>

- Stern, R., Asari, A. A., & Sugahara, K. N. (2006). Hyaluronan fragments : An information-rich system. *European Journal Of Cell Biology*, 85(8), 699 715. <https://doi.org/10.1016/j.ejcb.2006.05.009>
- Tan, W. L., Wong, T. L. T., Wong, M. C. M., & Lang, N. P. (2011). A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. In *Clinical Oral Implants Research* (Vol. 23, Issue SUPPL. 5, pp. 1–21). <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02375.x>
- Tavianatou, A. G., Caon, I., Franchi, M., Piperigkou, Z., Galesso, D., & Karamanos, N. K. (2019). Hyaluronan : molecular size-dependent signaling and biological functions in inflammation and cancer. *FEBS Journal*, 286(15), 2883 2908. <https://doi.org/10.1111/febs.14777>
- Tonetti, M. S., Eickholz, P., Loos, B. G., Papapanou, P., Van Der Velden, U., Armitage, G., Bouchard, P., Deinzer, R., Dietrich, T., Hughes, F., Kocher, T., Lang, N. P., Lopez, R., Needleman, I., Newton, T., Nibali, L., Pretzl, B., Ramseier, C., Sanz-Sanchez, I., ... Suvan, J. E. (2015). Principles in prevention of periodontal diseases. *Journal Of Clinical Periodontology*, 42(S16). <https://doi.org/10.1111/jcpe.12368>
- Vasvani, S., Kulkarni, P., & Rawtani, D. (2019). Hyaluronic acid : A review on its biology, aspects of drug delivery, route of administrations and a special emphasis on its approved marketed products and recent clinical studies. *International Journal Of Biological Macromolecules*, 151, 1012 1029. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.11.066>
- Vela, O., Boariu, M., Rusu, D., Iorio-Siciliano, V., Sculean, A., & Stratul, S. (2024). *Clinical and Radiographic Evaluation of Intrabony Periodontal Defects Treated with Hyaluronic Acid or Enamel Matrix Proteins: A 6-Month Prospective Study*. PubMed, 22, 257 270. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.b5569745>
- Vieira, M. G., Rogerio, V., Roschel, P., Rabelo, V., Teixeira, T., & Muñoz-Lora, V. R. M. (2022). Myomodulation using hyaluronic acid fillers as an efficient and innovative treatment for gummy smile : A case report. *Journal Of Oral Biology And Craniofacial Research*, 12(3), 376 380. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2022.04.009>
- Yang, H., Kim, J., Kim, J., Kim, D., & Kim, H. J. (2020). Non-inferiority study of the efficacy of two hyaluronic acid products in post-extraction sockets of impacted

- third molars. *Maxillofacial Plastic And Reconstructive Surgery*, 42(1).
<https://doi.org/10.1186/s40902-020-00287-y>
- Yost, S., Duran-Pinedo, A. E., Teles, R., Krishnan, K., & Frias-Lopez, J. (2015). Functional signatures of oral dysbiosis during periodontitis progression revealed by microbial metatranscriptome analysis. *Genome Medicine*, 7(1).
<https://doi.org/10.1186/s13073-015-0153-3>
- Zamboni, F., Vieira, S., Reis, R. L., Oliveira, J. M., & Collins, M. N. (2018). The potential of hyaluronic acid in immunoprotection and immunomodulation : Chemistry, processing and function. *Progress In Materials Science*, 97, 97 122.
<https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2018.04.003>
- 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. *Journal Of Biomedical Materials Research Part A*, 104(6), 1560 1569.
<https://doi.org/10.1002/jbm.a.35681>
- Zhu, Z., Zhu, X., & Guo, X. (2016). Coastal tomographic mapping of nonlinear tidal currents and residual currents. *Continental Shelf Research*, 143, 219 227.
<https://doi.org/10.1016/j.csr.2016.06.014>
- Zucchelli, G., Mele, M., Mazzotti, C., Marzadori, M., Montebugnoli, L., & De Sanctis, M. (2009). Coronally Advanced Flap With and Without Vertical Releasing Incisions for the Treatment of Multiple Gingival Recessions : A Comparative Controlled Randomized Clinical Trial. *Journal Of Periodontology*, 80(7), 1083 1094. <https://doi.org/10.1902/jop.2009.090041>

ANEXOS

Anexo A - Principais papéis do AH no processo de cicatrização de feridas (Graça et al., 2020). Licença obtida por meio da plataforma Copyright.com – Pedido 1614951-1.



This is a License Agreement between Flavie Boudeville/ Egas Moniz School of Health & Science ("User") and Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the Rightsholder identified in the order details below. The license consists of the order details, the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below, and any Rightsholder Terms and Conditions which are included below.

All payments must be made in full to CCC in accordance with the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below.

Order Date	29-May-2025	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order License ID	1614951-1	Publisher	PERGAMON
ISSN	0144-8617	Portion	Image/photo/illustration

LICENSED CONTENT

Publication Title	Carbohydrate polymers	Rightsholder	Elsevier Science & Technology Journals
Article Title	Hyaluronic acid-Based wound dressings: A review.	Publication Type	Journal
Date	01/01/1981	Start Page	116364
Language	English, English	Volume	241
Country	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland		

REQUEST DETAILS

Portion Type	Image/photo/illustration	Distribution	Worldwide
Number of Images / Photos / Illustrations	1	Translation	Original language plus one translation
Format (select all that apply)	Print, Electronic	Copies for the Disabled?	No
Who Will Republish the Content?	Academic institution	Minor Editing Privileges?	No
Duration of Use	Life of current edition	Incidental Promotional Use?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 499	Currency	EUR
Rights Requested	Main product, any product related to main product, and other compilations/derivative products		

NEW WORK DETAILS

Title	A UTILIZAÇÃO DE ÁCIDO HIALURÔNICO EM PERIODONTOLOGIA	Institution Name	Egas Moniz School of Health & Science
Instructor Name	Ana Delgado	Expected Presentation Date	2025-06-19

ADDITIONAL DETAILS

Order Reference Number	N/A	The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Flavie Boudeville/ Egas Moniz School of Health & Science
------------------------	-----	---	--

REQUESTED CONTENT DETAILS

Title, Description or Numeric Reference of the Portion(s)	Fig. 2. Illustration of HA main roles in the wound healing process.	Title of the Article / Chapter the Portion Is From	Hyaluronic acid-Based wound dressings: A review.
Editor of Portion(s)	Graça, Mariana F.P.; Miguel, Sónia P.; Cabral, Cátia S.D.; Correia, Ilídio J.	Author of Portion(s)	Graça, Mariana F.P.; Miguel, Sónia P.; Cabral, Cátia S.D.; Correia, Ilídio J.
Volume / Edition	241	Issue, if Republishing an Article From a Serial	N/A
Page or Page Range of Portion	116364	Publication Date of Portion	2020-08-01

RIGHTSHOLDER TERMS AND CONDITIONS

Elsevier publishes Open Access articles in both its Open Access journals and via its Open Access articles option in subscription journals, for which an author selects a user license permitting certain types of reuse without permission. Before proceeding please check if the article is Open Access on <http://www.sciencedirect.com> and refer to the user license for the individual article. Any reuse not included in the user license terms will require permission. You must always fully and appropriately credit the author and source. If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in the Elsevier publication for which you are seeking permission, with credit or acknowledgement to another source it is the responsibility of the user to ensure their reuse complies with the terms and conditions determined by the rights holder. Please contact permissions@elsevier.com with any queries.

Marketplace Permissions General Terms and Conditions

The following terms and conditions ("General Terms"), together with any applicable Publisher Terms and Conditions, govern User's use of Works pursuant to the Licenses granted by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the applicable Rightsholders of such Works through CCC's applicable Marketplace transactional licensing services (each, a "Service").

1) Definitions. For purposes of these General Terms, the following definitions apply:


"License" is the licensed use the User obtains via the Marketplace platform in a particular licensing transaction, as set forth in the Order Confirmation.

"Order Confirmation" is the confirmation CCC provides to the User at the conclusion of each Marketplace transaction. "Order Confirmation Terms" are additional terms set forth on specific Order Confirmations not set forth in the General Terms that can include terms applicable to a particular CCC transactional licensing service and/or any Rightsholder-specific terms.

"Rightsholder(s)" are the holders of copyright rights in the Works for which a User obtains licenses via the Marketplace platform, which are displayed on specific Order Confirmations.

"Terms" means the terms and conditions set forth in these General Terms and any additional Order Confirmation Terms collectively.

Anexo B - Aplicação do gel de AH 0,8% após destartarização e AR; Gel de AH 0,8% (Gengivel) em seringas pré-cheias com pontas flexíveis (Polepalle et al., 2014). Licença obtida por meio da plataforma Copyright.com – Pedido 501991355.



Your request has been denied

Dear Miss. Flavie Boudeville,

Your Wolters Kluwer Medknow Publications request has been denied for the following reason:
Content posted on Med Know is licensed as Open Access. This content is free for reuse for non-commercial purposes only. You do not need permission to use this content. Please provide proper citation with the figure in your thesis.

You will not be charged for this order.

Order Summary

Licensee: Flavie Boudeville
Order Date: May 31, 2025
Order Number: 501991355
Publication: Journal of Indian Society of Periodontology
Title: Authors, reviewers and editorial team – “Let’s work together to make it a timely affair”
Type of Use: Thesis/Dissertation
Order Total: Not Available

View or print complete [details](#) of your request.

Sincerely,

Anexo C - Aplicação do AH no defeito intra-ósseo (Ezer & Gunpinar, 2024). Licença obtida por meio da plataforma Copyright.com – Pedido 1614949-1.

This is a License Agreement between Flavie Boudeville ("User") and Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the Rightsholder identified in the order details below. The license consists of the order details, the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below, and any Rightsholder Terms and Conditions which are included below. All payments must be made in full to CCC in accordance with the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below.

Order Date	29-May-2025	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order License ID	1614949-1	Publisher	BLACKWELL PUBLISHING
ISSN	1600-0765	Portion	Image/photo/illustration

LICENSED CONTENT

Publication Title	Journal of periodontal research	Publication Type	e-Journal
Article Title	Local application of 0.8% hyaluronic acid gel as an adjunct to minimally invasive nonsurgical treatment of periodontal intrabony defects—A randomized clinical trial	Start Page	215
		End Page	225
		Issue	3
		Volume	60
Date	01/01/1966	URL	http://firstsearch.oclc.org/journal=0022-3...
Language	English		
Country	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland		
Rightsholder	John Wiley & Sons - Books		

REQUEST DETAILS

Portion Type	Image/photo/illustration	Distribution	Worldwide
Number of Images / Photos / Illustrations	1	Translation	Original language plus one translation
Format (select all that apply)	Print, Electronic	Copies for the Disabled?	No
Who Will Republish the Content?	Academic institution	Minor Editing Privileges?	No
Duration of Use	Life of current edition	Incidental Promotional Use?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 499	Currency	EUR
Rights Requested	Main product, any product related to main product, and other compilations/derivative products		

NEW WORK DETAILS

NEW WORK DETAILS

Title	A UTILIZAÇÃO DE ÁCIDO HIALURÔNICO EM PERIODONTOLOGIA	Institution Name	Egas Moniz School of Health & Science
Instructor Name	Ana Delgado	Expected Presentation Date	2025-06-19

ADDITIONAL DETAILS

The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Flavie Boudeville
---	-------------------

REQUESTED CONTENT DETAILS

Title, Description or Numeric Reference of the Portion(s)	FIGURE 1 Flowchart of the study.	Title of the Article / Chapter the Portion Is From	Local application of 0.8% hyaluronic acid gel as an adjunct to minimally invasive nonsurgical treatment of periodontal intrabony defects—A randomized clinical trial
Editor of Portion(s)	Gundogdu Ezer, Umran; Gunpinar, Sadiye	Author of Portion(s)	Gundogdu Ezer, Umran; Gunpinar, Sadiye
Volume / Edition	60	Publication Date of Portion	2025-04-25
Page or Page Range of Portion	215-225		

RIGHTSHOLDER TERMS AND CONDITIONS

No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto. You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley material. This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process. In no instance may the total amount of Wiley Materials used in any Main Product, Compilation or Collective work comprise more than 5% (if figures/tables) or 15% (if full articles/chapters) of the (entirety of the) Main Product, Compilation or Collective Work. Some titles may be available under an Open Access license. It is the Licensors' responsibility to identify the type of Open Access license on which the requested material was published, and comply fully with the terms of that license for the type of use specified. Further details can be found on Wiley Online Library <http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>.

Marketplace Permissions General Terms and Conditions

The following terms and conditions ("General Terms"), together with any applicable Publisher Terms and Conditions, govern User's use of Works pursuant to the Licenses granted by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the applicable Rightsholders of such Works through CCC's applicable Marketplace transactional licensing services (each, a "Service").

1) **Definitions.** For purposes of these General Terms, the following definitions apply:

"License" is the licensed use the User obtains via the Marketplace platform in a particular licensing transaction, as set forth in the Order Confirmation.

Anexo D - Demonstração do método cirúrgico num caso exemplar do grupo de teste (RRC + AH) (Pilloni et al., 2018). Licença obtida por meio da plataforma Copyright.com – Pedido 1614948-1.

A utilização de ácido hialurônico em periodontologia



This is a License Agreement between Flavie Boudeville Egas Moniz School of Health & Science ("User") and Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the Rightsholder identified in the order details below. The license consists of the order details, the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below, and any Rightsholder Terms and Conditions which are included below.

All payments must be made in full to CCC in accordance with the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below.

Order Date	29-May-2025	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order License ID	1614948-1	Publisher	SPRINGER-VERLAG
ISSN	1432-6981	Portion	Image/photo/illustration

LICENSED CONTENT

Publication Title	Clinical oral investigations	Rightsholder	Springer Nature BV
Article Title	Effectiveness of adjunctive hyaluronic acid application in coronally advanced flap in Miller class I single gingival recession sites: a randomized controlled clinical trial.	Publication Type	Journal
Author / Editor	Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde.	Start Page	1133
Date	01/01/1997	End Page	1141
Language	English	Issue	3
Country	Germany	Volume	23

REQUEST DETAILS

Portion Type	Image/photo/illustration	Distribution	Worldwide
Number of Images / Photos / Illustrations	1	Translation	Original language plus one translation
Format (select all that apply)	Print, Electronic	Copies for the Disabled?	No
Who Will Republish the Content?	Academic institution	Minor Editing Privileges?	No
Duration of Use	Life of current edition	Incidental Promotional Use?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 499	Currency	EUR
Rights Requested	Main product, any product related to main product, and other compilations/derivative products		

NEW WORK DETAILS

Title	A UTILIZAÇÃO DE ÁCIDO HIALURÔNICO EM PERIODONTOLOGIA	Institution Name	Egas Moniz School of Health & Science
Instructor Name	Flavie Boudeville	Expected Presentation Date	2025-06-19

ADDITIONAL DETAILS

The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Flavie Boudeville Egas Moniz School of Health & Science
---	---

REQUESTED CONTENT DETAILS

Title, Description or Numeric Reference of the Portion(s)	Fig. 3 Illustration of the surgical procedure of a representative case	Title of the Article / Chapter the Portion Is From	Effectiveness of adjunctive hyaluronic acid application in coronally advanced flap in Miller class I single gingival recession sites: a randomized controlled clinical trial.
Editor of Portion(s)	Pilloni, Andrea; Rojas, Mariana A; Sahrman, Philipp; Schmidlin, Patrick R; Sculean, Anton	Author of Portion(s)	Pilloni, Andrea; Rojas, Mariana A; Sahrman, Philipp; Schmidlin, Patrick R; Sculean, Anton
Volume / Edition	23	Publication Date of Portion	2019-03-01
Page or Page Range of Portion	1133-1141		

Marketplace Permissions General Terms and Conditions

The following terms and conditions ("General Terms"), together with any applicable Publisher Terms and Conditions, govern User's use of Works pursuant to the Licenses granted by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the applicable Rightsholders of such Works through CCC's applicable Marketplace transactional licensing services (each, a "Service").

1) **Definitions.** For purposes of these General Terms, the following definitions apply:

"License" is the licensed use the User obtains via the Marketplace platform in a particular licensing transaction, as set forth in the Order Confirmation.

"Order Confirmation" is the confirmation CCC provides to the User at the conclusion of each Marketplace transaction. "Order Confirmation Terms" are additional terms set forth on specific Order Confirmations not set forth in the General Terms that can include terms applicable to a particular CCC transactional licensing service and/or any Rightsholder-specific terms.

"Rightsholder(s)" are the holders of copyright rights in the Works for which a User obtains licenses via the Marketplace platform, which are displayed on specific Order Confirmations.

"Terms" means the terms and conditions set forth in these General Terms and any additional Order Confirmation Terms collectively.

"User" or "you" is the person or entity making the use granted under the relevant License. Where the person accepting the Terms on behalf of a User is a freelancer or other third party who the User authorized to accept the General Terms on the User's behalf, such person shall be deemed jointly a User for purposes of such Terms.

Anexo E - Classificação do sorriso de Mercado-Rosso (Mercado-García et al., 2021).

Licença obtida por meio da plataforma Copyright.com – Pedido 1614945-1.

This is a License Agreement between Flavie Boudeville Egas Moniz School of Health & Science ("User") and Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the Rightsholder identified in the order details below. The license consists of the order details, the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below, and any Rightsholder Terms and Conditions which are included below.

All payments must be made in full to CCC in accordance with the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below.

Order Date	29-May-2025	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order License ID	1614945-1	Publisher	Springer-Verlag New York
ISSN	1432-5241	Portion	Image/photo/illustration

LICENSED CONTENT

Publication Title	Aesthetic plastic surgery	Rightsholder	Springer Nature BV
Article Title	Gummy Smile: Mercado-Rosso Classification System and Dynamic Restructuring with Hyaluronic Acid	Publication Type	e-Journal
Author / Editor	International Society of Aesthetic Plastic Surgery.	Start Page	2338
Date	01/01/1976	End Page	2349
Language	English	Issue	5
Country	United States of America	Volume	45

REQUEST DETAILS

Portion Type	Image/photo/illustration	Distribution	Worldwide
Number of Images / Photos / Illustrations	1	Translation	Original language plus one translation
Format (select all that apply)	Print, Electronic	Copies for the Disabled?	No
Who Will Republish the Content?	Academic institution	Minor Editing Privileges?	No
Duration of Use	Life of current edition	Incidental Promotional Use?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 499	Currency	EUR
Rights Requested	Main product, any product related to main product, and other compilations/derivative products		

NEW WORK DETAILS

NEW WORK DETAILS

Title	A UTILIZAÇÃO DE ÁCIDO HIALURÔNICO EM PERIODONTOLOGIA	Institution Name	Egas Moniz School of Health & Science
Instructor Name	Ana Delgado	Expected Presentation Date	2025-06-19

ADDITIONAL DETAILS

The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Flavie Boudeville Egas Moniz School of Health & Science
---	---

REQUESTED CONTENT DETAILS

Title, Description or Numeric Reference of the Portion(s)	Fig. 3 Mercado-Rosso gummy smile classification	Title of the Article / Chapter the Portion Is From	Gummy Smile: Mercado-Rosso Classification System and Dynamic Restructuring with Hyaluronic Acid
Editor of Portion(s)	Mercado-García, Jorge; Rosso, Paula; Gonzalez-García, Mar; Colina, Jesús; Fernández, José Manuel	Author of Portion(s)	Mercado-García, Jorge; Rosso, Paula; Gonzalez-García, Mar; Colina, Jesús; Fernández, José Manuel
Volume / Edition	45	Publication Date of Portion	2021-10-01
Page or Page Range of Portion	2338-2349		

Marketplace Permissions General Terms and Conditions

The following terms and conditions ("General Terms"), together with any applicable Publisher Terms and Conditions, govern User's use of Works pursuant to the Licenses granted by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the applicable Rightsholders of such Works through CCC's applicable Marketplace transactional licensing services (each, a "Service").

1) Definitions. For purposes of these General Terms, the following definitions apply:

"License" is the licensed use the User obtains via the Marketplace platform in a particular licensing transaction, as set forth in the Order Confirmation.

"Order Confirmation" is the confirmation CCC provides to the User at the conclusion of each Marketplace transaction. "Order Confirmation Terms" are additional terms set forth on specific Order Confirmations not set forth in the General Terms that can include terms applicable to a particular CCC transactional licensing service and/or any Rightsholder-specific terms.

"Rightsholder(s)" are the holders of copyright rights in the Works for which a User obtains licenses via the Marketplace platform, which are displayed on specific Order Confirmations.

"Terms" means the terms and conditions set forth in these General Terms and any additional Order Confirmation Terms collectively.

"User" or "you" is the person or entity making the use granted under the relevant License. Where the person accepting the Terms on behalf of a User is a freelancer or other third party who

Anexo F - Sondagem com uma distância de 5mm entre CO-PC (Sánchez et al., 2017).
Licença obtida por meio do email e CC BY 4.0.

Tesis 2

Yahoo/Boîte ré... ☆



Daniela Corte
Expéditeur : daniela.corte.sanchez@gmail.com
À : flavieboudeville@yahoo.com

ven. 30 mai à 18:18 ☆

Buenos días.
He recibido tu correo sobre usar una imagen de mi tesis de uso de Ácido hialurónico para regeneración de papilas.
Si podías usar la imagen, solo me gustaría saber cuál es y si se puede poner en tu tesis que la referencia de esa foto proviene de mi tesis.



Flavie Boudeville
Expéditeur : flavieboudeville@yahoo.com
À : Daniela Corte

sam. 31 mai à 10:43 ☆

Hola,
Muchas gracias por su respuesta y por su autorización.
Le envío la fotografía que me gustaría incluir en mi tesis y, por supuesto, le mencionaré en la bibliografía.
Cordialmente
Flavie Boudeville



Anexo G - Seringa AH; Injeção AH; Após 1 semana; Após 4 semanas (Kaur et al., 2024).
Sob licença CC BY 4.0.

Nouveau message

☐ ×

À kauravneet1995.ak@gmail.com ×

Cc Cci

Objet

April 26, 2025

Dear Sir or Madam,
I am writing to formally request prior authorization to use the following work.
My name is Flavie Boudeville, a student at Egas Moniz University in Portugal, and I am currently working on my master's thesis project regarding the use of hyaluronic acid in periodontology.
To the best of my knowledge, you are the copyright holder of the following work:
• Evaluation of Interdental Papilla Regeneration Using Injectable Hyaluronic Acid: A Clinical Study • 2024
• This master's thesis will subsequently be made available on an educational platform accessible to students of the Egas Moniz faculty.
• Purpose of use: educational purposes in initial or continuing training, scientific purposes and/or commercial use.
If you are not the copyright holder or if you are aware of any other rights holders, I would be grateful if you could provide me with the name(s) of the other right holders.
Should you agree to my request, I would be grateful if you could send me your written response to the address provided below.
Thank you in advance.
Sincerely,
Flavie Boudeville
Email: flavieboudeville@yahoo.com

Article/Chapter Results

Sort by Relevance ▾

Evaluation of Interdental Papilla Regeneration Using Injectable Hyaluronic Acid: A Clinical Study

Kaur, Avneet; Waghmare, Pramod W; Dodwad, Vidya; Patil, Vishakha; ...More *Curēus*, 14 Jul 2024, Vol. 16, Issue 7,

ISSN: 21688184

DOI: 10.7759/cureus.64510

PMID: 39139319

PMCID: PMC11320376

Publisher: Springer Science and Business Media LLC; Cureus, Inc

Language: English

Country: United States of America

URL: <https://www.cureus.com/articles/267748-evaluation-of-i...>

[Details >](#)

[Request Reprints/ePrints](#) | [Request Single Copy](#) | [Request Permission](#) |  [Open Access - Creative Commons CC BY 4.0](#) 